

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klacid SR 500 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet modifitseeritult vabastav tablett sisaldab 500 mg klaritromütsiini.  
INN. *Clarithromycinum*

### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 115 mg laktoosi ja 15,3 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

Kollane ovaalse kujuga toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Klaritromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: kroonilise bronhiidi ägenemine, pneumoonia (tundlikkus: vt lõigud 4.4 ja 5.1), tonsillofarüngiit, sinusiit, naha ja pehmete kudede infektsioon (tundlikkus: vt lõigud 4.4 ja 5.1), otiit (alternatiivina penitsilliinallergia korral), erütrasm, legionelloos, klamüdioos, atüüpilised mükobakterioosid, mükoplasmoos, läkakõha, difteeria, kampülobakterioos, *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi kombineeritud ravi.

Kiiresti süvenevate ja/või süsteemsete nähtudega ägedate odontogeensete infektsioonide ravi lisaks hambaravile penitsilliinallergiaga patsientidel.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

**Kliiniliselt oluline toimespekter.** *Bordetella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae* (esineb resistentsid tüvesid), *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus* (esineb resistentsid tüvesid), *Streptococcus* (välja arvatud penitsilliinresistentne *Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (esineb resistentsid tüvesid), *Ureaplasma urealyticum*.

Klacid SR 500 mg on näidustatud täiskasvanutele ja vähemalt 12-aastastele lastele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

#### Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed

Soovitav Klacid SR 500 mg annus täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele on 500 mg üks kord ööpäevas koos toiduga. Raskemate infektsioonide korral võib annust suurendada 1000 mg-ni üks kord

ööpäevas (kaks 500 mg toimeainet modifitseeritult vabastava tabletti). Tavaline ravi kestus on 5...14 päeva, v.a olmetekkese pneumoonia ja sinusiidi ravi, mis kestab 6...14 päeva.

#### Odontogeensed infektsioonid

Odontogeensete infektsioonide ravis on soovitatav Klacid SR 500 mg annus üks 500 mg tablett üks kord ööpäevas. Ravi peab kestma vähemalt 5 päeva, kuid seda võib pikendada vastavalt haiguse raskusele.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Märkimisväärse neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min) ei tohi Klacid SR 500 mg kasutada, kuna selle toote manustamisel ei ole võimalik klaritromütsiini annust sobivalt vähendada. Selles patsiendirühmas võib kasutada klaritromütsiini kiirelt vabastavaid tablette (vt lõik 4.3). Mõõduka neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min), tuleb klaritromütsiini annust vähendada poole võrra, mis on klaritromütsiini modifitseeritult vabastavate tablettide maksimaalne ööpäevane annus.

#### Lapsed

Klacid SR ei ole soovitatav kasutada alla 12-aastastel lastel. Klaritromütsiini toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettide kasutamist alla 12-aastastel lastel ei ole uuritud. 6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel on kliinilised uuringud läbi viidud klaritromütsiini pediatrilise suspensiooniga. Seetõttu tuleb alla 12-aastastel lastel kasutada klaritromütsiini pediatrilist suspensiooni (suukaudse suspensiooni graanuleid).

Klacid SR ohutus ja efektiivsus odontogeensete infektsioonide ravis noorukitel vanuses 12...17 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata tervelt koos piisava hulga vedelikuga. Ärge purustage ega närige Klacid SR 500 mg tablette.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, makroliidantibiootikumide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kuna ööpäevane annus ei saa olla väiksem kui 500 mg, on klaritromütsiini toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid vastunäidustatud patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min. Selles patsiendirühmas tuleb kasutada teisi ravimvorme.

Klaritromütsiini samaaegne manustamine koos järgmiste ravimitega on vastunäidustatud:

- astemisool, tsisapriid, domperidoon, pimosiid või terfenadiin, kuna selle tulemusena võib pikeneda QT-intervall ja tekkida südame rütmihäired, kaasa arvatud ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste fibrillatsioon ja *torsade de pointes* (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- tikagreloor või ranolasiin.
- tungaltera alkaloidid (nt ergotamiin või dihidroergotamiin), sest selle tulemusel võib tekkida ergotamiinimürgistus (vt lõik 4.5).
- suukaudne midasolaam (vt lõik 4.5).
- lomitapiid (vt lõik 4.5).
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid), mis metaboliseeritakse suurel määral CYP3A4 poolt (lovastatiin või simvastatiin), kuna esineb müopaatia, sh rabdomüolüüsi suurenenud tekkerisk (vt lõik 4.5).
- kolhitsiin. Sarnaselt teistele tugevatele CYP3A4 inhibiitoritele ei tohi klaritromütsiini kasutada patsientidel, kes võtavad kolhitsiini.

Klaritromütsiini ei tohi anda patsientidele, kellel on elektrolüütide tasakaalu häired (hüpokaleemia või hüpomagneseemia – riski tõttu pikenenud QT intervalli tekkeks).

Klaritromütsiini ei tohi kasutada raske maksapuudulikkusega patsientidel, kellel on kaasnev neerukahjustus.

Klaritromütsiini ei tohi anda patsientidele, kellel on anamneesis QT intervalli pikenemine (kaasasündinud või registreeritud omandatud QT intervalli pikenemine) või ventrikulaarne südame rütmihäire, sh *torsade de pointes* (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Arst ei tohi ilma eelneva kasude ja riskide hoolika kaalumiseteta rasedale naisele klaritromütsiini välja kirjutada, eriti raseduse esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.6).

Klaritromütsiin metaboliseerub peamiselt maksa kaudu. Seega tuleb maksafunktsiooni häirega patsientidele seda antibiootikumi manustada ettevaatusega. Klaritromütsiini tuleb ettevaatusega manustada ka mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidele.

Seoses klaritromütsiiniga on teatatud maksafunktsiooni häiretest, sh maksaensüümide aktiivsuse tõusust ja hepatotsellulaarsest ja/või kolestaatilise hepatiidist koos ikterusega või ilma. Need maksafunktsiooni häired võivad olla tõsised ning on tavaliselt pöörduvad. Teatatud on surmaga lõppenud maksapuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Mõnel patsiendil võis eelnevalt olla maksahaigus või nad kasutasid teisi maksatoksilisi ravimeid. Patsiente tuleb teavitada, et nad lõpetaksid ravi ja pöörduksid oma arsti poole, kui neil tekivad maksahaiguse nähud ja sümptomid, nagu isutus, ikterus, tume uriin, kihelus või valulikkus kõhus.

Peaaegu kõigi antibakteriaalsete toimeainete, sh makroliidide korral on teatatud pseudomembranoosest koliidist, mis võib raskuselt ulatuda kergest kuni eluohtlikuni. Peaaegu kõigi antibakteriaalsete toimeainete, sh ka klaritromütsiini kasutamisel on teatatud *Clostridioides difficile* ga seotud kõhulahtisusest (CDAD), mis võib raskuselt ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini. Ravi antibakteriaalsete toimeainetega muudab käärsoole normaalset mikrofloorat, mis võib viia *Clostridioides difficile* ülekasvule. Kõigil patsientidel, kellel esineb antibiootikumide kasutamise järgselt kõhulahtisus, tuleb arvestada CDAD-ga. Kuna CDAD tekkest on teatatud kahe kuu jooksul pärast antibakteriaalsete toimeainete manustamist, on vajalik hoolikas meditsiiniline anamnees. Seetõttu tuleb kaaluda klaritromütsiinravi katkestamist vaatamata näidustusele. Tuleb teostada mikrobioloogiline uuring ja alustada adekvaatset ravi. Peristaltikat pärssivaid ravimeid tuleb vältida.

#### Kolhitsiin

Turuletulekujärgselt on teatatud kolhitsiinimürgistustest klaritromütsiini ja kolhitsiini samaaegsel kasutamisel, eeskätt eakatel, kusjuures mõnel juhul esines patsiendil neerupuudulikkus. Mõnedel sellistest patsientidest on teatatud surmajuhtudest (vt lõik 4.5). Klaritromütsiini ja kolhitsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel triasolobensodiasepiinide, nt triasolaami ja intravenoosse või oromukosaalse midasolaamiga on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.5).

#### Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Patsientidel, kes said ravi makroliididega, sh klaritromütsiiniga, on täheldatud QT intervalli pikenemist, mis peegeldab mõju südame repolarisatsioonijale; sellega kaasneb risk südamearütmiate ja *torsade de pointes* tekkeks (vt lõik 4.8). Suurenenud riski tõttu QT intervalli pikenemiseks ja ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsade de pointes*) tekkeks on klaritromütsiini kasutamine vastunäidustatud patsientidele, kes võtavad astemisooli, tsisapriidi, domperidooni, pimosiidi või terfenadiini, patsientidele, kellel on hüpokaleemia, ja patsientidele, kellel on varem esinenud QT intervalli pikenemine või ventrikulaarne südamearütmia (vt lõik 4.3).

Lisaks tuleb klaritromütsiini kasutada ettevaatusega:

- südame isheemiatõve, raske südamepuudulikkuse, südame juhtehäirete või kliiniliselt olulise bradükardiaga patsientidel;

- patsientidel, kes samaaegselt võtavad teisi QT intervalli pikenemist põhjustavaid ravimeid, mis ei ole vastunäidustatud.

Epidemioloogilised uuringud, milles on hinnatud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ohtu makroliidide kasutajatel, on olnud varieeruvate tulemustega. Mõnes ülevaateuuringus on siiski tuvastatud harva lühiajalist arütmia, müokardiinfarkti ja kardiovaskulaarse suremuse riski seoses makroliididega (sh klaritromütsiiniga). Klaritromütsiini määramisel patsiendile tuleb kaaluda nii neid leide kui ka ravist tulenevat kasu.

#### Pneumoonia

*Streptococcus pneumoniae* suureneva resistentsuse tõttu makroliidide suhtes on tähtis, et klaritromütsiini väljakirjutamisel olmetekkese pneumoonia raviks on teostatud tundlikkuse uuring. Haiglatekkese pneumoonia korral tuleb klaritromütsiini kasutada kombinatsioonis täiendavate sobivate antibiootikumidega.

#### Kerge kuni mõõduka raskusega naha ja pehmete kudede infektsioonid

Nende infektsioonide põhjustajateks on kõige sagedamini *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pyogenes*, mis mõlemad võivad olla resistentsed makroliidide suhtes. Seetõttu on tähtis määrata tundlikkus. Juhul kui ei saa kasutada beetalaktaamantibiootikume (nt allergia tõttu), võivad esmavaliku ravimiks olla teised antibiootikumid, nt klindamütsiin. Praegu arvatakse, et makroliidid mängivad rolli vaid mõnede naha ja pehmete kudede infektsioonide ravis, nt need, mille põhjustajaks on *Corynebacterium minutissimum*, roosi või *acne vulgaris*'e puhul ning olukorras kus penitsilliinravi ei saa kasutada.

Raskete ägedate ülitundlikkusreaktsioonide, nt anafülaksia, raskete naha kõrvaltoimete (nt ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ning ravimist tingitud koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega esineva lööbe (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)) korral tuleb klaritromütsiinravi otsekohe lõpetada ja alustada viivitamatult sobivat ravi.

Klaritromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse üheaegselt ravimitega, mis indutseerivad CYP3A4 ensüümi (vt lõik 4.5).

#### HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Klaritromütsiini määramisel koos teiste statiinidega tuleb olla ettevaatlik. Klaritromütsiini ja statiini võtvatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes. Olukorras, kus samaaegne klaritromütsiini ja statiinide kasutamine on möödapääsmatu, on soovitatav määrata statiini väikseimas võimalikus annuses. Kaaluda võib sellise statiini kasutamist, mis ei sõltu CYP3A metabolismist (nt fluvastatiin) (vt lõik 4.5).

#### Suukaudsed hüperglükeemilised ained/insuliin

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine suukaudsete hüperglükeemiliste ainete (nt sulfonüüluuread) ja/või insuliiniga võib põhjustada olulist hüperglükeemiat. Soovitatav on hoolikalt jälgida glükoosisisaldust (vt lõik 4.5).

#### Suukaudsed antikoagulandid

Klaritromütsiini manustamisel koos varfariiniga esineb risk tõsise verejooksu tekkeks ja INR (*International Normalized Ratio*) ning protrombiiniaja väärtuste oluliseks suurenemiseks (vt lõik 4.5). Kuni patsiendile manustatakse üheaegselt klaritromütsiini ja suukaudset antikoagulanti, tuleb sagedasti kontrollida INR ja protrombiiniaega.

Klaritromütsiini manustamisel koos otsese toimega suukaudsete antikoagulantidega, nagu dabigatran, rivaroksabaan või apiksabaan, tuleb rakendada ettevaatust, eriti suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.5).

Mistahes antimikroobse ravi, sh klaritromütsiini kasutamisel *H. pylori* raviks võib esineda ravimresistentseid mikroorganisme.

Sarnaselt teistele antibiootikumidele võib pikaajalise kasutamise tagajärjel tekkida mittetundlike bakterite ja seente kolooniate hulga suurenemine. Kui tekivad superinfektsioonid, tuleb alustada sobivat ravi.

Samuti tuleb tähelepanu pöörata ristuva resistentsuse võimalusele klaritromütsiini ja teiste makroliidravimite vahel, aga ka linkomütsiini ja klindamütsiiniga.

### **Abiained**

Klaritromütsiini toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Üks tablett sisaldab 15,3 mg (0,665 mmol) naatriumi. Kui patsiendid saavad kaks toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti üks kord ööpäevas, on naatriumi kogus (30,6 mg ühes annuses) võrdne 1,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

See ravim võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed**

Järgmiste ravimite kasutamine on rangelt vastunäidustatud võimalike raskete ravimi koostoimete tõttu.

#### Astemisool, tsisapriid, domperidoon, pimosiid ja terfenadiin

Klaritromütsiini ja tsisapriidi samaaegselt saanud patsientidel on teatatud tsisapriidi taseme tõusust. See võib põhjustada QT intervalli pikenemist ja südame rütmihäireid, sh ventrikulaarset tahhükardiat, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*'t. Sarnaseid toimeid on täheldatud patsientidel, kes võtavad samaaegselt klaritromütsiini ja pimosiidi (vt lõik 4.3).

On teatatud, et makroliidid muudavad terfenadiini metabolismi, mis põhjustab terfenadiini taseme tõusu, mis mõnikord on seotud selliste südame rütmihäirete, nagu QT-intervalli pikenemise, ventrikulaarse tahhükardia, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*'iga (vt lõik 4.3). Ühes uuringus 14 tervel vabatahtlikul põhjustas klaritromütsiini ja terfenadiini samaaegne manustamine terfenadiini happelise metaboliidi seerumitaseme kahe- kuni kolmekordse tõusu ja QT intervalli pikenemise, mis ei põhjustanud kliiniliselt märgatavat toimet. Sarnaseid toimeid on täheldatud ka astemisooli ja teiste makroliidide samaaegsel manustamisel.

#### Tungaltera alkaloidid

Turuletulekujärgsed teated näitavad, et klaritromütsiini samaaegne manustamine koos ergotamiini või dihüdroergotamiiniga on seotud ägeda ergotamiini toksilisusega, mida iseloomustavad vasospasm ja isheemia jäsemetes ning teistes kudedes, sh kesknärvisüsteemis. Klaritromütsiini ja tungaltera alkaloidide samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Suukaudne midasolaam

Suukaudse midasolaami manustamisel koos klaritromütsiini tablettidega (500 mg kaks korda ööpäevas) suurenes midasolaami AUC seitsmekordselt. Suukaudse midasolaami ja klaritromütsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest nende statiinide metabolism toimub ulatuslikult CYP3A4 vahendusel ning samaaegne ravi klaritromütsiiniga suurendab nende ainete kontsentratsioone plasmas. See omakorda suurendab müopaatia, sh rabdomüolüüsi riski. Samaaegselt klaritromütsiini ja statiinide kasutanud patsientide kohta on laekunud teateid rabdomüolüüsi juhtudest. Kui ravi klaritromütsiiniga on vältimatu, tuleb ravi ajaks katkestada lovastatiini või simvastatiini võtmine.

Klaritromütsiini määramisel koos statiinidega tuleb rakendada ettevaatust. Olukorras, kus klaritromütsiini ja statiini samaaegne kasutamine on möödapääsmatu, on soovitatav määrata statiini väikseimas registreeritud annuses. Võib kaaluda sellise statiini kasutamist, mille metabolism ei ole

seotud CYP3A4 isoensüümiga (nt fluvastatiin). Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes.

### Kolhitsiin

Kolhitsiin on CYP3A ja väljavoolu transportija P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeervad klaritromütsiini ja teised makroliidid CYP3A ja Pgp. Kui klaritromütsiini ja kolhitsiini manustatakse koos, võib Pgp ja CYP3A inhibeeringine klaritromütsiini poolt viia kolhitsiini ekspositsiooni suurenemisele. Klaritromütsiini ja kolhitsiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### **Teiste ravimite toime klaritromütsiinile**

Ravimid, mis indutseerivad CYP3A4 (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepuna ürt), võivad indutseerida klaritromütsiini metabolismi. Selle tulemusel võib klaritromütsiini tase langeda allapoole terapeutilist piiri, mis viib toime vähenemiseni. Lisaks võib osutada vajalikuks CYP3A4 indutseerija taseme jälgimine plasmas, kuna see võib olla suurenenud klaritromütsiini inhibeeringu toime tõttu CYP3A4 suhtes (vt ka vastavat tooteinfot manustatava CYP3A4 indutseerija kohta). Rifabutiini ja klaritromütsiini samaaegsel manustamisel oli tagajärjeks rifabutiini sisalduse suurenemine ja klaritromütsiini sisalduse vähenemine seerumis koos suurenenud riskiga uveidi tekkeks.

Järgmised ravimid mõjutavad teadaolevalt või arvatavalt klaritromütsiini tsirkuleerivat kontsentratsiooni; vajalik võib olla klaritromütsiini annuse kohandamine või alternatiivse ravi kaalumine.

### Efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin

Tsütokroom P450 metabolismi süsteemi tugevad indutseerijad, nagu efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin võivad kiirendada klaritromütsiini metabolismi ja seega alandada klaritromütsiini sisaldust plasmas, samas suurendades ka mikrobioloogiliselt aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiinitaset. Kuna klaritromütsiini ja 14-OH-klaritromütsiini mikrobioloogiline aktiivsus on erinevate bakterite suhtes erinev, võib oodatav ravitoime klaritromütsiini ja ensüümiindutseerijate koosmanustamisel nõrgeneda.

### Etraviriin

Etraviriin vähendas ekspositsiooni klaritromütsiinile; aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioon aga suurenes. Kuna 14-OH-klaritromütsiini aktiivsus *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) suhtes on vähenenud, võib olla muutunud üldine aktiivsus selle patogeeni suhtes; seetõttu tuleb MAC puhul kaaluda klaritromütsiini asemel alternatiivset ravi.

### Flukonasool

200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas samaaegne manustamine 500 mg klaritromütsiiniga kaks korda ööpäevas 21 tervele vabatahtlikule viis klaritromütsiini keskmise minimaalse tasakaalukontsentratsiooni ( $C_{min}$ ) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suurenemiseni vastavalt 33% ja 18% võrra. Samaaegne flukonasooli manustamine ei mõjutanud märkimisväärselt aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini tasakaalukontsentratsioone. Klaritromütsiini annuse kohandamine ei ole vajalik.

### Ritonaviir

Farmakokineetiline uuring näitas, et 200 mg ritonaviiri iga kaheksa tunni järel ja 500 mg klaritromütsiini iga 12 tunni järel koosmanustamine põhjustas klaritromütsiini metabolismi märkimisväärse inhibeeringu. Samaaegsel manustamisel ritonaviiriga suurenes klaritromütsiini  $C_{max}$  31%,  $C_{min}$  suurenes 182% ja AUC suurenes 77%. Täheledatakse 14-OH-klaritromütsiini moodustumise olulist täielikku inhibeeringu. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse vähendamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidel tuleb siiski arvestada järgmisi annuse kohandamisi:

- patsientidel, kellel  $Cl_{CR}$  on 30 kuni 60 ml/min, peab klaritromütsiini annust vähendama 50%;
- patsientidel, kellel  $Cl_{CR} < 30$  ml/min, peab klaritromütsiini annust vähendama 75%;

- klaritromütsiini suuremaid annuseid kui 1 g ööpäevas ei tohi koos ritonaviiriga manustada.

Samasugust annuse kohandamist tuleb kaaluda neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise võimendajana koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega, sh atasanaviiri ja sakvinaaviiriga (vt allpool lõik Kahesuunalised ravimite koostoimed).

### **Klaritromütsiini toime teistele ravimitele**

#### CYP3A-põhised koostoimed

Klaritromütsiini, mis teadaolevalt inhibeerib CYP3A, samaaegne manustamine ravimitega, mis peamiselt metaboliseeritakse CYP3A vahendusel, võib põhjustada ravimi kontsentratsioonide suurenemisi, mis võivad tugevdada või pikendada samaaegselt kasutatava ravimi ravi- ja kõrvaltoimeid.

Patsientidele, kes saavad CYP3A substraate astemisooli, tsisapriidi, domperidooni, pimosiidi või terfenadiini, on klaritromütsiini kasutamine vastunäidustatud, sest esineb risk QT intervalli pikenemiseks ja südamearütmiate tekkeks, sh ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne fibrillatsioon ja *torsades de pointes* (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Samuti on klaritromütsiini kasutamine vastunäidustatud koos tungaltera alkaloidide, suukaudse midasolaami, peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeruvate HMG CoA reduktaasi inhibiitorite (nt lovastatiin ja simvastatiin), kolhitsiini, tikagreloori ja ranolasiiniga (vt lõik 4.3).

Klaritromütsiini ja lomitapiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud transaminaaside aktiivsuse olulise suurenemise võimaluse tõttu (vt lõik 4.3).

Ettevaatus on nõutav, kui klaritromütsiini manustatakse samaaegselt teiste teadaolevalt CYP3A ensüümi substraatideks olevate ravimitega, eeskätt juhul kui CYP3A substraadil on kitsas ohutusvahemik (nt karbamasepiin) ja/või kui selle substraadi metabolism antud ensüümi poolt on ulatuslik. Patsientidel, kes samaaegselt saavad klaritromütsiini, võib kaaluda annuse kohandamist ning võimalusel tuleb hoolikalt jälgida peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeruvate ravimite kontsentratsioone seerumis. Ravimid või ravimiklassid, mis teadaolevalt või arvatavalt metaboliseeruvad sama CYP3A isoensüümi vahendusel, on muuhulgas (loetelu ei ole täielik): alprasolaam, karbamasepiin, tsilostasool, tsüklosporiin, disopüramiid, ibrutiniib, metüülprednisoloon, midasolaam (intravenoosne), omeprasool, suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan), atüüpilised antipsühhootikumid (nt kvetiapiin), kinidiin, rifabutiin, sildenafil, siroliimus, takroliimus, triasolaam ja vinblastiin.

Ravimid, mis toimivad tsütokroom P450 süsteemis sarnase mehhanismiga teiste isoensüümide vahendusel, on fenütoiin, teofülliin ja valproaat.

Turuletulekujärgselt on teatatud klaritromütsiini ja disopüramiidi (antiarütmikum) samaaegsel manustamisel tekkinud hüpoglükeemiast. Seetõttu tuleb klaritromütsiini ja disopüramiidi üheaegsel manustamisel jälgida vere glükoosisisaldust.

#### Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid (OSAK-id)

OSAK dabigatraan on väljavoolu transportija P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Rivaroksabaan ja apiksabaan metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel ning need on samuti P-gp substraadid. Klaritromütsiini manustamisel kombinatsioonis nende ravimitega tuleb rakendada ettevaatust, eriti suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

#### Suukaudsed hüpoglükeemilised ained/insuliin

Teatud hüpoglükeemiliste ravimite, nt nategliniidi ja repagliniidi puhul tuleb arvestada CYP3A ensüümi inhibeerimisega klaritromütsiini poolt, mis võib nende ravimite samaaegsel kasutamisel põhjustada hüpoglükeemiat. Soovitatav on hoolikas glükoosisisalduse jälgimine.

### Antiarütmikumid

On turuletulekujärgseid teateid *torsade de pointes*'i tekkimisest klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel koos kinidiini või disopüramiidiga. Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel koos nende ravimitega tuleb elektrokardiogrammil jälgida QTc-intervalli pikenemist. Samuti tuleb jälgida kinidiini ja disopüramiidi kontsentratsioone seerumis.

### Omeprasool

Tervetele täiskasvanutele anti klaritromütsiini (500 mg iga 8 tunni järel) kombinatsioonis omeprasooliga (40 mg ööpäevas). Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel suurenesid omeprasooli plasma tasakaalukontsentratsioonid ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  ja  $t_{1/2}$  suurenesid vastavalt 30%, 89% ja 34%). Mao pH 24 tunni keskmine väärtus oli 5,2, kui omeprasooli manustati üksi, ja 5,7, kui omeprasooli manustati koos klaritromütsiiniga.

### Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil

Kõik need fosfodiesteraasi inhibiitorid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A vahendusel ja samaaegne klaritromütsiini manustamine võib CYP3A inhibeerida. Klaritromütsiini samaaegne manustamine koos sildenafili, tadalafili või vardenafiiliga võib tõenäoliselt põhjustada fosfodiesteraasi inhibiitori suurenenud eksootsiooni. Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil annuste vähendamist tuleks kaaluda, kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt koos klaritromütsiiniga.

### Teofülliin, karbamasepiin

Kliiniliste uuringute tulemused näitavad mõõdukalt, et statistiliselt olulist ( $p \leq 0,05$ ) tsirkuleeriva teofülliin või karbamasepiini taseme tõusu, kui üht neist ravimitest manustatakse koos klaritromütsiiniga. Vajadusel tuleb kaaluda annuse vähendamist.

### Tolterodiin

Tolterodiini esmane metabolismi rada on tsütokroom P450 2D6 isovormi (CYP2D6) kaudu. Siiski on CYP2D6-vabas populatsiooni alamrühmas identifitseeritud metabolismi rada CYP3A kaudu. Selles populatsiooni alamrühmas põhjustab CYP3A inhibeerimine märkimisväärselt suurenenud tolterodiini kontsentratsioone seerumis. CYP3A inhibiitorite, nt klaritromütsiini olemasolul võib CYP2D6 aeglaselt metaboliseerival populatsioonil osutada vajalikuks tolterodiini annust vähendada.

### Triasolobensodiasepiinid (nt alprasolaam, midasolaam, triasolaam)

Intravenoosse midasolaami koosmanustamisel klaritromütsiini tablettidega (500 mg kaks korda ööpäevas), suurenes midasolaami AUC 2,7 korda. Kui intravenooset midasolaami manustatakse koos klaritromütsiiniga, tuleb patsienti annuse kohandamiseks hoolikalt jälgida. Midasolaami manustamine oromukosaalselt, mis võimaldab vahele jätta ravimi presüsteemse eliminatsiooni etapi, annab tõenäoliselt pigem samasuguseid koostoimeid nagu täheldatud pärast midasolaami intravenooset manustamist, mitte selliseid nagu pärast suukaudset manustamist (vt lõik 4.3 ja 4.5 Suukaudne midasolaam).

Samu ettevaatusabinõusid tuleb rakendada ka teistele bensodiasepiinidele, mida metaboliseeritakse CYP3A vahendusel, sh triasolaam ja alprasolaam. Bensodiasepiinide korral, mille eliminatsioon ei sõltu CYP3A-st (temasepaam, nitrasepaam, lorasepaam), ei ole kliiniliselt oluline koostoime klaritromütsiiniga tõenäoline.

Klaritromütsiini ja triasolaami samaaegsel kasutamisel on esinenud turuletulekujärgseid teateid ravimite koostoimetest ja toimetest kesknärvisüsteemile (KNS) (nt somnolentsus ja segasus). Soovitav on patsiente KNS-i farmakoloogiliste toimete suhtes jälgida.

Olemas on *in vivo* andmed inimesel, mis kirjeldavad koostoimet klaritromütsiini ja järgmiste ravimite vahel: aprepitant, eletriptaan, halofantriin ja ziprasidoon. Siiski, kuna *in vitro* andmed viitavad sellele, et need ravimid on CYP3A substraadid, tuleb nende samaaegsel manustamisel koos klaritromütsiiniga rakendada ettevaatust.

Eletriptaani ei tohi manustada koos CYP3A inhibiitoritega nagu klaritromütsiin. On spontaanseid või avaldatud teateid CYP3A inhibiitorite, nagu klaritromütsiini ravimi koostoimetest koos tsüklosporiini, takroliimuse, metüülprednisolooni, vinblastiini ja tsilostasooliga.

### **Teised ravimite koostoimed**



### Digoksiin

Digoksiin on arvatavalt väljavoolu transportija P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeerib klaritromütsiini Pgp. Kui klaritromütsiini manustatakse koos digoksiiniga, võib Pgp inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia digoksiini ekspositsiooni suurenemiseni. Turuletulekujärgse järelevalve käigus on samuti teatatud suurenenud digoksiini kontsentratsioonidest seerumis samaaegselt klaritromütsiini ja digoksiini saavatel patsientidel. Mõnedel patsientidel on avaldunud digoksiini toksilisuse kliinilised nähud, sh potentsiaalselt surmaga lõppevad arütmiaid. Samal ajal kui patsiendid saavad samaaegselt digoksiini ja klaritromütsiini, peab jälgima digoksiini kontsentratsioone seerumis.

### Zidovudiin

Klaritromütsiini tablettide ja zidovudiini samaaegne suukaudne manustamine HIV-infitseeritud täiskasvanud patsientidele võib põhjustada zidovudiini tasakaalukontsentratsioonide vähenemist. Kuna klaritromütsiini ilmselt takistab samaaegselt suukaudselt manustatud zidovudiini imendumist, on seda koostoimet võimalik peaaegu täielikult vältida, jättes igakordse ravimite manustamise vahele 4-tunnise intervalli. See koostoime ei näi ilmnevat HIV-infitseeritud lastel, kes võtavad klaritromütsiini suspensiooni koos zidovudiini või dieoksüinosiiniga. See koostoime ei ole tõenäoline, kui klaritromütsiini manustatakse intravenoosselt.

### Fenütoiin ja valproaat

On esinenud spontaanseid või avaldatud teateid koostoimetest CYP3A inhibiitorite, sh klaritromütsiini ja ravimite vahel, mis teadaolevalt ei metaboliseeru CYP3A kaudu (nt fenütoiin ja valproaat). Nende ravimite puhul on soovitatav määrata nende seerumi taset, kui neid manustatakse samaaegselt klaritromütsiiniga. Teatatud on suurenenud kontsentratsioonidest.

## **Kahesuunalised ravimite koostoimed**

### Atasanaviir

Klaritromütsiini ja atasanaviiri on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, esineb tõendeid kahesuunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja atasanaviiri (400 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamise tagajärjel suurenes 2-kordselt klaritromütsiini ekspositsioon ja 14-OH-klaritromütsiini ekspositsioon vähenes 70%, koos atasanaviiri AUC suurenemisega 28%. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse kohandamine vajalik. Mõõduka neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 30 kuni 60 ml/min) peab klaritromütsiini annust vähendama 50% võrra. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens <30 ml/min peab klaritromütsiini annust vähendama 75% võrra, kasutades sobivat klaritromütsiini ravimvormi. Suuremaid klaritromütsiini annuseid kui 1000 mg ööpäevas ei tohi koos proteaasi inhibiitoritega manustada.

### Kaltsiumikanali blokaatorid

Hüpotensiooni riski tõttu on soovitatav ettevaatus klaritromütsiini samaaegsel manustamisel kaltsiumikanali blokaatoritega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 vahendusel (nt verapamiil, amlodipiin, diltiaseem). Koostoime tulemusena võivad suurened nii klaritromütsiini kui ka kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsioonid plasmas. Klaritromütsiini koos verapamiiliga võtnud patsientidel on täheldatud hüpotensiooni, bradüarütmiaid ja laktatsidoosi.

### Itrakonasool

Klaritromütsiini ja itrakonasooli on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, mis viib kahesuunalisele ravimite koostoimele. Klaritromütsiini võib suurendada itrakonasooli taset plasmas, samas kui itrakonasool võib suurendada klaritromütsiini taset plasmas. Itrakonasooli ja klaritromütsiini samaaegselt võtvaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida tugevnenud või pikenenud farmakoloogilise toime nähtude või sümptomite suhtes.

### Sakvinaaviir

Klaritromütsiini ja sakvinaaviiri on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, esineb tõendeid kahesuunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja sakvinaaviiri

(pehmed želatiinkapslid, 1200 mg kolm korda ööpäevas) samaaegne manustamine 12 tervele vabatahtlikule põhjustas vastavalt 177% ja 187% kõrgemad tasakaaluseisundi AUC ja  $C_{max}$  väärtused kui sakvinaaviiri manustamisel üksinda. Klaritromütsiini AUC ja  $C_{max}$  väärtused olid ligikaudu 40% kõrgemad kui klaritromütsiini manustamisel üksinda. Kahe ravimi koosmanustamisel piiratud aja jooksul uuritud annustes/ravimvormides ei ole annuse kohandamine vajalik.

Vaatlusandmed ravimite koostoimete uuringutest, kus kasutati pehme želatiinkapsli ravimvormi, ei pruugi olla ülekantavad sakvinaaviiri kasutamisest tulenevatele toimetele, kasutades kõva želatiinkapsli ravimvormi. Vaatlusandmed ainult sakvinaaviiriga teostatud ravimite koostoimete uuringutest ei pruugi olla ülekantavad kõrvaltoimetele, mida on täheldatud sakvinaaviir-/ritonaviirravi korral. Kui sakvinaaviiri manustatakse koos ritonaviiriga, peab arvestama ritonaviiri võimaliku toimega klaritromütsiini suhtes.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Klaritromütsiini kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsete ja kliinilise kogemuse käigus saadud tulemuste põhjal ei saa välistada kõrvaltoimeid embrüofetaalsele arengule. Mõned vaatlusuuringud, milles hinnati klaritromütsiini ekspositsiooni raseduse esimesel ja teisel trimestril, näitasid suurenenud raseduse katkemise riski võrreldes antibiootikumide mittekasutamisega või teiste antibiootikumide kasutamisega samal ajavahemikul. Saadaolevad epidemioloogilised uuringud, milles vaadeldi suurte kaasasündinud väärarengute riski makroliidide, sh klaritromütsiini kasutamisel raseduse ajal, annavad vastuolulisi tulemusi.

Seetõttu ei ole ravimit soovitatav kasutada raseduse ajal ilma hoolika kasu-riski suhte kaalumiseteta.

##### Imetamine

Klaritromütsiini ohutus imikute rinnaga toitmise ajal ei ole tõestatud. Klaritromütsiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Hinnanguliselt satuks ainult rinnapiimatoidul oleva imiku organismi ligikaudu 1,7% emale kehakaalu järgi määratud klaritromütsiini annusest.

##### Fertiilsus

Fertiilsusuuringud rottidel ei ole näidanud kahjulikku toimet (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele puuduvad andmed. Enne kui patsient juhib autot või käsitseb masinaid, tuleb arvestada võimaliku peapöörituse, segasuse ja düsorienteeritusega, mis võivad tekkida ravimi kasutamisel.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### *a. Ohutusprofili kokkuvõte*

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, mis on seotud klaritromütsiinraviga nii täiskasvanutel kui lastel, on kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja maitsetundlikkuse muutused. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja on kooskõlas makroliidantibiootikumide teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8 alalõik b).

Kliinilistes uuringutes puudusid nende seedetrakti kõrvaltoimete esinemissageduse olulised erinevused olemasoleva ja puuduva mükobakteriaalse infektsiooniga patsiendirühmas.

##### *b. Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis*

Järgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul klaritromütsiini toimeainet kiirelt vabastavate tablettide, suukaudse suspensiooni graanulite, infusioonilahuse kontsentradi pulbri, toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ja toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettidega.

Kõrvaltoimed, mille puhul peeti vähemalt võimalikuks põhjuslikku seost klaritromütsiiniga, on esitatud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja teadmata (turuletulekujärgse kogemuse ajal teatatud kõrvaltoimed; esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on esitatud igas esinemissageduse rühmas vastavalt raskusastme vähenemisele, kui raskusastet oli võimalik hinnata.

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Tselluliit <sup>1</sup> , kandidiaas, gastroenteriit <sup>2</sup> , infektsioon <sup>3</sup> , vaginaalne infektsioon	Pseudomembranoosne koliit, erüsiipel
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, neutropeenia <sup>4</sup> , trombotsüteemia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired <sup>5</sup>			Anafülaktoidne reaktsioon <sup>1</sup> , ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon, angioödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isutus, söögiisu vähenemine	
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus, närvilisus <sup>3</sup>	Psühhootiline häire, segasusseisund, depersonalisatsioon, depressioon, desorientatsioon, hallutsinatsioon, ebatavalised unenäod, mania
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia, peavalu	Teadvuskadu <sup>1</sup> , düskineesia <sup>1</sup> , pearinglus, unisus <sup>7</sup> , treemor	Krambid, ageusia, parosmia, anosmia, paresteesia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus, kuulmiskahjustus, tinnitus	Kurtus
Südame häired			Südameseiskus <sup>1</sup> , kodade fibrillatsioon <sup>1</sup> , QT pikenemine elektrokardiogrammil <sup>8</sup> , ekstrasüstolid <sup>1</sup> , palpitatsioonid	<i>Torsade de pointes</i> <sup>8</sup> , ventrikulaarne tahhükardia <sup>8</sup> , ventrikulaarne fibrillatsioon
Vaskulaarsed häired		Vasodilatatsioon <sup>1</sup>		Hemorraagia <sup>9</sup>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma <sup>1</sup> , ninaverejooks <sup>2</sup> , kopsuemboolia <sup>1</sup>	
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus <sup>10</sup> , oksendamine, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu	Ösofagiit <sup>1</sup> , gastroösofageaalne refluksihaigus <sup>2</sup> , gastriit, proktalgia <sup>2</sup> , stomatiit, glossiit, kõhupuhitus <sup>4</sup> , kõhukinnisus, suukuivus, röhitsused, flatulents	Äge pankreatiit, keele värvuse muutus, hammaste värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	Kolestaas <sup>4</sup> , hepatiit <sup>4</sup> ,alaniin aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaat	Maksapuudulikkus <sup>11</sup> , hepatotsellulaarne ikterus

			aminotransferaasi sisalduse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine <sup>4</sup>	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, liighigistamine	Bulloosne dermatiit <sup>1</sup> , kihelus, urtikaaria, makulo-papulaarne lööve <sup>3</sup>	Rasked naha kõrvaltoimed (nt äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>5</sup> , toksiline epidermiaalne nekrolüüs <sup>5</sup> , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimlööve (DRESS)), akne
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Lihasspasmid <sup>3</sup> , lihas-skeleti jäikus <sup>1</sup> , müalgia <sup>2</sup>	Rabdomüolüüs <sup>2,12</sup> , müopaatia
Neerude ja kuseteede häired			Kreatiniini sisalduse suurenemine veres <sup>1</sup> , uurea sisalduse suurenemine veres <sup>1</sup>	Neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Flebiit süstekohal <sup>1</sup>	Valu süstekohal <sup>1</sup> , põletik süstekohal <sup>1</sup>	Halb enesetunne <sup>4</sup> , pürektsia <sup>3</sup> , astenia, valu rinnus <sup>4</sup> , külmavärinad <sup>4</sup> , kurnatus <sup>4</sup>	
Uuringud			Albumiin-globuliini suhte kõrvalekalded <sup>1</sup> , alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres <sup>4</sup> , laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres <sup>4</sup>	INR suurenemine <sup>9</sup> , protrombiiniaja pikenemine <sup>9</sup> , uriini värvuse muutused

<sup>1</sup> Kõrvaltoimetest teatati ainult infusioonilahuse kontsentradi pulbri ravimvormi puhul

<sup>2</sup> Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ravimvormi puhul

<sup>3</sup> Kõrvaltoimetest teatati ainult suukaudse suspensiooni graanulite ravimvormi puhul

<sup>4</sup> Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet kiiresti vabastavate tablettide ravimvormi puhul

<sup>5,8,10,11</sup> Vt lõik a)

<sup>7,9,12</sup> Vt lõik c)

### c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Flebiit süstekohas, valu süstekohas, valu veresoone punkteerimise kohas ja põletik süstekohas on spetsiifilised klaritromütsiini intravenoossele ravimivormile.

Mõnede rabdomüolüüsi teadete puhul oli klaritromütsiini manustatud koos teiste ravimitega, mida on teadaolevalt seostatud rabdomüolüüsiga (nt statiinid, fibraadid, kolhitsiin või allopurinool) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud ravimi koostoimetest ja kesknärvisüsteemi (KNS) toimetes (nt unisus ja segasus) klaritromütsiini ja triasolaami samaaegsel kasutamisel. Soovitatav on jälgida patsienti suurenenud farmakoloogilise toime suhtes KNS-le (vt lõik 4.5).

Harva on teatatud klaritromütsiini toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide jääkidest väljaheites, mille korral tihti oli tegemist patsiendi anatoomiliste (sh ileostoom või kolostoom) või funktsionaalsete seedetrakti häiretega (seedetrakti läbimise aja lühenemisega). Mitmetes teadetes oli tablettijääkide esinemine seotud kõhulahtisusega. Patsiendid, kellel esineb väljaheites tablettijääke ja kelle seisund ei parane, on soovitatav üle viia mõnele teisele klaritromütsiini ravimvormile (nt suspensioonile) või teisele antibiootikumile.

Patsientide erirühmad: Kõrvaltoimed langenud immuunsusega patsientidel (vt lõik e).

#### ***d. Lapsed***

6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel on kliinilised uuringud läbi viidud klaritromütsiini pediatrilise suspensiooniga. Seetõttu tuleb alla 12-aastastel lastel kasutada klaritromütsiini pediatrilist suspensiooni.

Kõrvaltoimete oodatav esinemissagedus, tüüp ja raskus on lastel samasugune nagu täiskasvanutel.

#### ***e. Teised patsientide erirühmad***

##### *Langenud immuunsusega patsiendid*

AIDS-iga ja teiste langenud immuunsusega patsientidel, kellel raviti pikaajaliselt suurte klaritromütsiini annustega mükobakteriaalseid infektsioone, oli sageli raske eristada tõenäoliselt klaritromütsiini manustamisest tingitud kõrvaltoimeid olemasolevatest inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) haiguse märkidest või samaaegsest haigestumisest.

Täiskasvanud patsientidel, keda raviti klaritromütsiini ööpäevase annusega 1000 mg või 2000 mg, olid kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed: iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse häired, kõhuvalu, kõhulahtisus, lööve, kõhupuhitus, peavalu, kõhukinnisus, kuulmishäired, seerumi glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaasi (SGOT) ja seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaasi (SGPT) sisalduse tõus. Vähesese sagedusega esines lisaks düspnoed, kuulmishäireid ja suukuivust. Esinemissagedused olid võrreldavad patsientidel, keda raviti 1000 mg või 2000 mg annustega, kuid need suurenesid ligikaudu 3 kuni 4 korda patsientidel, kelle ööpäevane klaritromütsiini koguannus oli 4000 mg.

Nendel langenud immuunsusega patsientidel hinnati laboritulemusi spetsiaalse testiga, analüüsides neid väärtusi väljaspool tõsise kõrvalekalde taset (st äärmiselt kõrge või madal piir). Nende kriteeriumide alusel esinesid umbes 2%...3% neist patsientidest, kes said 1000 mg või 2000 mg klaritromütsiini ööpäevas, tõsise kõrvalekaldega tõusnud SGOT ja SGPT väärtused ja ebanormaalselt madalad leukotsüütide ja trombotsüütide väärtused. Väiksemal osal patsientidest neis kahes annuserühmas olid tõusnud ka vere urea lämmastiku tasemed. Patsientidel, kelle ööpäevane annus oli 4000 mg, täheldati veidi suuremat väärtuste kõrvalekallete esinemissagedust kõigi parameetrite, välja arvatud valgete vereliblede arvu suhtes.

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Teated näitavad, et klaritromütsiini suurte koguste sissevõtmisel võib oodata gastrointestinaalseid sümptomeid. Üks patsient, kelle anamneesis esines bipolaarne meeleoluhäire, võttis sisse kaheksa

grammi klaritromütsiini, mille tulemusel tekkisid vaimsed häired, paranoiline käitumine, hüpokaleemia ja hüpokseemia.

Üleannustamisega kaasnevaid kõrvaltoimeid tuleb ravida imendumata ravimi kohese elimineerimisega organismist ja toetavate meetmetega. Nagu ka teiste makroliidide puhul, ei mõjuta hemodialüüs või peritoneaaldialüüs nähtavalt klaritromütsiini kontsentratsiooni vereseerumis.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, makroliidid  
ATC-kood: J01FA09

#### Toimemehhanism

Klaritromütsiin on poolsünteetiline erütromütsiin A derivaat.

Klaritromütsiini antibakteriaalne toime põhineb seandumisel tundlike bakterite 50S ribosomaalsete alaühikutega ning valgusünteesi inhibeerimisel.

*In vitro* tingimustes on klaritromütsiin näidanud suurepärast toimet nii bakterite standardtüvede kui ka kliiniliste isolaatide suhtes. Klaritromütsiinil on tugev toime väga erinevatesse aeroobsetesse ja anaeroobsetesse Gram-positiivsetesse ja Gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse. Üldiselt on klaritromütsiini minimaalsed inhibeeringid kontsentratsioonid (MIC) kaks korda madalamad kui erütromütsiinil.

Klaritromütsiini esmasel maksapassaažil tekkiv metaboliit 14-hüdroksüklaritromütsiin omab samuti antibakteriaalset aktiivsust. Selle metaboliidi MIC on enamike mikroorganismide suhtes sama suur või 2 korda suurem kui klaritromütsiini oma, kuid *H. influenzae* suhtes on 14-hüdroksüklaritromütsiin 2 korda aktiivsem.

*In vitro* andmed näitavad, et *Enterobacteriaceae*, *pseudomonas* liigid ja teised Gram-negatiivsed bakterid, mis ei fermenteeri laktoosi, ei ole klaritromütsiinile tundlikud.

#### Tundlikkuse piirid

Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee (EUCAST) poolt on kindlaks määratud järgmised klaritromütsiini tundlikkuse piirid, mis eraldavad tundlikke organisme resistentsetest.

Tundlikkuse piirid (MIC, µg/ml)		
Mikroorganism	Tundlik (≤)	Resistentne (>)
<i>Staphylococcus</i> liigid <sup>1</sup>	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Streptococcus</i> liigid <sup>1</sup> (grupid A, B, C ja G)	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

<sup>1</sup> Erütromütsiini saab kasutada klaritromütsiini tundlikkuse kindlaks määramiseks.

104 patsiendil isoleeriti ravieelselt võetud kultuuridest *H. pylori* ning määrati klaritromütsiini ravieelsed MIC-d. Neist neljal patsiendil esines resistentse tüvega bakter, kahel patsiendil oli mõõdukalt tundliku tüvega patogeen ning 98 patsienti olid infitseeritud tundlike tüvedega. Ravim on bakteritsiidne *Helicobacter pylori* suhtes; see klaritromütsiini toime on tugevam neutraalse pH korral võrreldes happelise pH-ga keskkonnaga.

On tõestatud, et klaritromütsiinil on toime enamikule järgnevatest mikroorganismide tüvedest nii *in vitro* kui ka kliiniliste infektsioonide puhul nagu kirjeldatud lõigus 4.1:

**Aeroobsed Gram-positiivsed bakterid:** *Staphylococcus aureus* (metitsilliintundlik), *Streptococcus pyogenes* (A-rühma beetahemolüütilised streptokokid), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*.

**Aeroobsed Gram-negatiivsed bakterid:** *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

**Teised mikroorganismid:** *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae (TWAR)*.

**Mükobakterid:** *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex (MAC)*, mis hõlmab: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Klaritromütsiin toimib bakteritsiidsetel veel mitmetesse bakteritüvedesse. Nende mikroorganismide hulka kuuluvad: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* ja *Campylobacter* liigid.

Spetsiifilised andmed odontogeensete infektsioonide ravi kohta lastel ja noorukitel vanuses 12...17 aastat puuduvad (vt lõik 4.2). Topeltpimedas uuringus jaapani rahvusest patsientidel, sh ägeda hambapõletikuga noorukitel, oli toimeainet kiiresti vabastav klaritromütsiin odontogeensete infektsioonide ravis efektiivne.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Toimeainet modifitseeritult vabastavate klaritromütsiini tablettide farmakokineetikat on uuritud täiskasvanud vabatahtlikel võrdluses 250 mg ja 500 mg toimeainet kiiresti vabastavate klaritromütsiini tablettidega. Võrdsete ööpäevaste annuste manustamisel oli toimeaine imenduv osa ekvivalentne. Absoluutne biosaadavus on umbes 50%. Kumulatsioon oli vähene ja korduva manustamise korral metaboolne jaotumine ei muutu. Arvestades erinevate ravimvormide ekvivalentset imendumist, on järgnevad *in vitro* ja *in vivo* andmed kohaldatavad ka toimeainet modifitseeritult vabastavatele tablettidele.

### Jaotumine, biotransformatsioon, eritumine

*In vitro:* *in vitro* uuringute andmete alusel on kindlaks tehtud, et kontsentratsioonivahemikus 0,45...4,5 µg/ml seondub klaritromütsiin plasmavalkudega 70% ulatuses. Seondumise vähenemine kuni 41%-le kontsentratsiooni 45,0 µg/ml juures viitas sellele, et seondumiskohad võivad küllastuda, kuid seda esines ainult kontsentratsioonidel, mis ületasid mitmekordselt ravimi terapeutilise kontsentratsiooni.

*In vivo:* loomkatsete tulemused näitavad, et kõigis kudedes, välja arvatud närvikude, ületas klaritromütsiini kontsentratsioon mitmekordselt veres tsirkuleeriva ravimi kontsentratsiooni. Kõrgeim kontsentratsioon mõõdeti tavaliselt maksa- ja kopsukoes, kus kontsentratsioonid koes ja plasmas erinesid 10...20 korda.

*Terved katsealused:* Klaritromütsiini farmakokineetika on mittelineaarne. Võttes täiskõhuga 500 mg klaritromütsiini toimeainet modifitseeritult vabastavas ravimvormis ööpäevas, saavutatakse püsivalt kõrge klaritromütsiini ja tema metaboliidi 14-hüdroksükларitromütsiini plasmakontsentratsioon, vastavalt 1,3 ja 0,48 µg/ml. Klaritromütsiini ja tema metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusajad on vastavalt 5,3 ja 7,7 tundi. Annuse tõstmisel 1000 mg-ni ööpäevas olid püsikontsentratsioonid vastavalt 2,4 µg/ml ja 0,67 µg/ml. Klaritromütsiini ja tema metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusajad 1000 mg annuse juures on vastavalt 5,8 ja 8,9 tundi. Suuremate annuste manustamisel on nii klaritromütsiini kui 14-hüdroksükларitromütsiini poolväärtusajad pikenenud. See klaritromütsiini mittelineaarne farmakokineetiline käitumine.



Uriiniga eritub ligikaudu 40% klaritromütsiini annusest. Ligikaudu 30% klaritromütsiini annusest leitakse väljaheitest.

*Patsiendid:* Klaritromütsiin ja tema metaboliit 14-hüdroksüklaritromütsiin jaotuvad kiiresti organismi kudedes ja vedelikes, sh süljes ja hambakoes. Väikeselt hulgalt patsientidelt saadud piiratud andmed viitavad, et suukaudsel manustamisel ei saavutata märkimisväärset kontsentratsiooni tserebrospinaalses vedelikus (ainult 1...2% seerumi kontsentratsioonist tserebrospinaalses vedelikus terve hematoentsefaalse barjääriga patsientidel). Kontsentratsioonid kudedes on tavaliselt mitu korda kõrgemad kui seerumis.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse uuringutes olid kõrvaltoimed seotud annuse suuruse ja ravikuuri pikkusega. Kõigil katseloomaliikidel oli kõrvaltoimete kujunemisel peamine märklaudorgan maks, mille kahjustused kujunesid koertel ja ahvidel 14 päeva jooksul. Süsteemseid toimeid täheldati vaid maksimaalsetest soovitatud kliinilistest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Reas *in vitro* ja *in vivo* uuringutes klaritromütsiini mutageenset toimet ei täheldatud.

Fertiilsus- ja reproduktiivsusuuringutes rottidel kõrvaltoimeid ei täheldatud. Teratogeensusuuringutes rottidel (Wistar (p.o.) ja Sprague-Dawley (p.o. ja i.v.)), Uus-Meremaa valgetel küülikutel ja makaakidel ei täheldatud klaritromütsiinil teratogeense toime olemasolu. Siiski, mõnedel (6%) Sprague-Dawley rottidel esinesid kardiovaskulaarsed anomaaliad, põhjustatuna geneetiliste muutuste spontaanselt ekspressioonist. 2 uuringus hiirtel esines erineva (3...30%) sagedusega suulaelõhesid ja ahvidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, kuid seda ainult annuste korral, mis olid selgelt toksilised ka emasloomale.

Teisi toksikoloogilisi toimeid, mis võiksid inimestel kasutatavaid raviannuseid arvestades olulised olla, ei ole kirjeldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum:

Sidrunhape  
Naatriumalginaat  
Naatriumkaltsiumalginaat  
Laktoos  
Povidoon  
Talk  
Steariinhape  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Hüpromelloos  
Makrogoolid  
Titaandioksiid  
Kinoliinkollane (E104 alumiiniumlakk)  
Sorbiinhape

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Klacid SR 500 mg on saadaval 5 või 7 tabletiga blisterpakendis. PVC/PCdC-st blisterpakendid on kaetud 20-mikronilise alumiiniumfooliumiga ning pakendatud koos infolehega kartongkarpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan Healthcare SIA  
Mūkusalas 101  
Rīga, LV 1004  
Läti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

268999

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2021