

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klabax, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 500 mg klaritromütsiini.

INN. *Clarithromycinum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helekollast värvi, ovaalse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on ühele poole poolitusjoont pressitud märgistus "C" ja teisele poole märgistus „2” ning mille mõlemad küljed on piki poolitusjoont sälgustatud. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klaritromütsiin on näidustatud täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele.

Klaritromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: kroonilise bronhiidi ägenemine, pneumoonia, tonsillofarüngiit, sinusiit, naha ja pehmete kudede infektsioon, otiit (alternatiivina penitsilliinallergia korral), erütrasm, legionelloos, klamüdioos, atüüpiline mükobakterioos, mükoplasmoos, läkaköha, difteeria, kampülobakterioos, *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi kombineeritud ravi.

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*.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Hingamisteede/naha ja pehmete kudede infektsiooniga patsiendid

Täiskasvanud

Tavaline soovitatav annus on 250 mg kaks korda ööpäevas, kuigi annust võib raskete infektsioonide korral suurendada kuni 500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Ravi kestus on tavaliselt 6 kuni 14 päeva.

Üle 12-aastased lapsed: sarnaselt täiskasvanutele.

Alla 12-aastased lapsed:

Klaritromütsiini tablette ei ole soovitatav kasutada alla 12-aastastel lastel.

6 kuu kuni 12-aastastel lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes kasutati klaritromütsiini lastele ette nähtud suspensiooni. Seetõttu tuleb alla 12-aastastel lastel kasutada klaritromütsiini lastele ette nähtud suspensiooni (suukaudse suspensiooni graanuleid).

H. pylori eradikatsioon kaksteistsõrmiksoole haavandtõvega patsientidel (täiskasvanud)

Ravi kestus on tavaliselt 6...14 päeva.

Kolmikravi (7...14 päeva)

Klaritromütsiini 500 mg kaks korda ööpäevas ja 30 mg lansoprasooli kaks korda ööpäevaks tuleb anda koos 1000 mg amoksitsilliiniga kaks korda ööpäevas.

Kolmikravi (7 päeva)

Klaritromütsiini 500 mg kaks korda ööpäevas ja 30 mg lansoprasooli kaks korda ööpäevas tuleb anda koos 400 mg metronidasooliga kaks korda ööpäevas.

Kolmikravi (7 päeva)

Klaritromütsiini 500mg kaks korda ööpäevas ja 40 mg omeprasooli üks kord ööpäevas tuleb anda koos 1000 mg amoksitsilliiniga kaks korda ööpäevas või 400 mg metronidasooliga kaks korda ööpäevas.

Kolmikravi (10 päeva)

Klaritromütsiini 500 mg kaks korda ööpäevas tuleb anda koos 1000 mg amoksitsilliiniga kaks korda ööpäevas ja 20 mg omeprasooli kaks korda ööpäevas.

Toetavad uuringud on läbi viidud 40 mg omeprasooliga, mida kasutati üks kord ööpäevas 14 päeva.

Eakad:

Sarnaselt täiskasvanutele.

Neerukahjustusega patsiendid:

Neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada poole võrra, st 250 mg üks kord ööpäevas või 250 mg kaks korda ööpäevas raskete infektsioonide korral. Neil patsientidel ei tohi ravi kesta kauem kui 14 päeva.

Klaritromütsiini võib manustada sõltumatult toidukordadest, sest toit ei mõjuta ravimi biosaadavust.

4.3 Vastunäidustused

Klaritromütsiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus toimeaine, makroliidantibiootikumide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Klaritromütsiini ja ergotamiini või dihidroergotamiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada ergotamiini mürgistust.

Klaritromütsiini samaaegne manustamine koos suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Vastunäidustatud on klaritromütsiini samaaegne kasutamine koos järgmiste toimeainetega: astemisool, tsisapriid, pimosiid ja terfenadiin, sest see võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ning südame rütmihäireid, sh ventrikulaarset tahhükardiat, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes* 'i tüüpi rütmihäireid (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini ei tohi manustada patsientidele, kellel on esinenud QT-intervalli pikenemine (kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenemine) või ventrikulaarne arütmia, sh *torsade de pointes* (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Vastunäidustatud on klaritromütsiini samaaegne manustamine koos tikagreloori või ranolasiiniga.

Klaritromütsiini ei tohi kasutada koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (statiinid), mis metaboliseeritakse suurel määral CYP3A4 poolt (lovastatiin või simvastatiin), kuna esineb müopaatia, sh rabdomüolüüsi suurenenud tekkerisk (vt lõik 4.5).

Nagu ka teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite puhul, ei tohi klaritromütsiini kasutada patsientidel, kes võtavad kolhitsiini.

Klaritromütsiini ei tohi anda hüpokaleemiaga patsientidele (risk pikenenud QT-intervalli tekkeks).

Klaritromütsiini ei tohi kasutada patsientidel, kellel on raske maksapuudulikkus kombinatsioonis neerukahjustusega (vt lõigud 4.4. ja 4.5.).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Arst ei tohi klaritromütsiini välja kirjutada rasedatele naistele, ilma kasu ja riske hoolikalt kaalumata, eriti esimese kolme raseduskuu jooksul (vt lõik 4.6).

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on raske neerukahjustus (vt lõik 4.2).

Klaritromütsiin metaboliseerub peamiselt maksa kaudu. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik klaritromütsiini kasutamisel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Samuti tuleb rakendada ettevaatust klaritromütsiini manustamisel mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidele.

On teatatud fataalsest maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis olla olemasolev maksahaigus või võisid nad võtta teisi maksatoksilisi ravimeid. Patsiente tuleb teavitada, et nad lõpetaksid ravi ja pöörduksid oma arsti poole, kui neil tekivad maksahaiguse sümptomid, nt isutus, kollasus, tume uriin, kihelus või hellus kõhus.

Peaaegu kõigi antibiootikumide (sh makroliidide) puhul on teatatud pseudomembranoosest koliidist, mis võib ulatuda raskuselt kergest kuni eluohtlikuni. Peaaegu kõigi antibiootikumide (sh klaritromütsiin) kasutamisel on teatatud *Clostridium difficile* 'ga seotud kõhulahtisusest (CDAD), mis võib raskusastmelt ulatuda kergest kõhulahtisusest surmaga lõppeva koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega muudab käärsoole normaalselt mikrofloorat, mis võib viia *Clostridium difficile* ülekasvuni. Kõigil patsientidel, kellel tekib pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus, tuleb arvestada võimaliku CDAD-ga. Vajalik on hoolikas meditsiiniline anamnees, sest CDAD tekkest on teatatud isegi rohkem kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ravimite manustamist. Seetõttu tuleb kaaluda klaritromütsiini ravi lõpetamist vaatamata näidustusele. Tuleb teha mikrobioloogilised uuringud ja alustada adekvaatset ravi. Peristaltikat pärssivaid ravimeid tuleb vältida.

Turuletulekujärgselt on klaritromütsiini ja kolhitsiini samaaegsel kasutamisel teatatud kolhitsiini toksilisest toimest, eriti eakatel patsientidel; mõned neist juhtudest esinesid neerupuudulikkusega patsientidel. On teatatud mõnede sellise patsientide surmajuhtudest (vt lõik 4.5). Klaritromütsiini ja kolhitsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3.).

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

Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel teiste ototoksiliste ravimitega, eeskätt aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus. Ravi jooksul ja pärast ravi tuleb kontrollida vestibulaarset ja kuulmisfunktsiooni.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Makroliidide (sealhulgas klaritromütsiiniga) ravimisel on täheldatud südame pikenenud repolarisatsiooni ja QT-intervalli, mis tekitab südame rütmihäire ja *torsade de pointes*'i tekkimise ohu (vt lõik 4.8). Kuna järgnevad juhud võivad viia ventrikulaarsete arütmiate (sealhulgas *torsade de pointes*) suurenenud ohuni, tuleb klaritromütsiini kasutada seetõttu ettevaatusega järgmiste patsientide puhul:

- Patsiendid, kellel on pärgarteri haigus, raske südamepuudulikkus, juhtehäired või kliiniliselt oluline bradükardia.
- Patsiendid, kellel on elektrolüütide häired, nagu hüpomagneseemia. Klaritromütsiini ei tohi anda hüpokaleemiaga patsientidele (vt lõik 4.3).
- Patsiendid, kes võtavad samal ajal muid ravimeid, mis on seotud QT-intervalli pikenemisega (vt lõik 4.5).
- Klaritromütsiini samaaegne manustamine astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi ja terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- Klaritromütsiini ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenemine või anamneesis olnud ventrikulaarne rütmihäire (vt lõik 4.3).

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

Neid põhjustavad enamasti *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pyogenes*, mis mõlemad võivad olla makroliidide suhtes resistentsed. Seetõttu on tähtis, et oleks teostatud tundlikkuse uuring. Juhul kui ei saa kasutada beetalaktaamantibiootikume (nt allergia korral), võib esmavaliku ravimiks olla mõni muu antibiootikum, nt klindamütsiin. Praegu arvatakse, et makroliidid mõjutavad vaid mõningaid naha ja pehmete kudede infektsioonide tekitajaid nagu *Corynebacterium minutissimum* (erütrasmia tekitaja) või *acne vulgaris*'e ja roospõletiku tekitajaid ning neid kasutatakse juhul kui penitsilliinravi ei saa kasutada.

Raskete ägedate ülitundlikkusreaktsioonid (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 (DRESS) puhul tuleb klaritromütsiiniga ravi otsekohe lõpetada ja alustada kiiresti sobivat ravi.

Klaritromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi preparaatidega, mis indutseerivad tsütokroomi CYP3A4 ensüümi (vt lõik 4.5).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Klaritromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega, kui samaaegselt kasutatakse statiine. On teatatud rabdomüolüüsist patsientidel, kes võtsid neid ravimeid samaaegselt. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes.

Olukorras, kus klaritromütsiini ja statiini samaaegset kasutamist ei saa vältida, on soovitatav määrata statiin väikseimas võimalikus annuses. Tuleb kaaluda statiini annuse kohandamist või CYP3A metabolismist mittesõltuva statiini (nt fluvastatiini või pravastatiini) kasutamist (vt lõik 4.5).

Suukaudsed hüpopglükeemilised ained/insuliin

Klaritromütsiini kasutamine koos suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete (nt sulfonüüluurea preparaadid) ja/või insuliiniga võib põhjustada olulist hüpopglükeemiat. Soovitatav on hoolikalt jälgida glükoosi taset (vt lõik 4.5).

Suukaudsed antikoagulandid

Klaritromütsiini ja varfariini samaaegsel manustamisel esineb risk rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) ja protrombiini aja väärtuse oluliseks suurenemiseks ja tõsiseks verejooksuks (vt lõik 4.5). Kui patsiendid saavad korraga klaritromütsiini ja suukaudseid antikoagulantere, tuleb sageli kontrollida INR ja protrombiini aega.

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.

Tähelepanu tuleks pöörata ka võimalikule ristuvale resistentsusele klaritromütsiini ja teiste makroliidide vahel, nagu linkomütsiin ja klindamütsiin.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Tsisapriid, pimosiid, astemisool ja terfenadiin

Klaritromütsiini ja tsisapriidi samaaegsel saavatel patsientidel on teatatud tsisapriidi sisalduse suurenemisest. See võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ja südame rütmihäireid, sh ventrikulaarset tahhükardiat, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*'i. Sarnaseid toimeid on täheldatud patsientidel, kes võtavad samaaegsel klaritromütsiini ja pimosiidi (vt lõik 4.3).

On teatatud, et makroliidid muudavad terfenadiini metabolismi, mis põhjustab terfenadiini sisalduse suurenemist, mis mõnikord on seotud 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 sisalduse kahe- kuni kolmekordse suurenemise seerumis ja QT intervalli pikenemise, mis ei põhjutanud kliiniliselt märgatavat toimet. Sarnaseid toimeid on täheldatud astemisooli ja teiste makroliidide samaaegsel manustamisel.

Suukaudne midasolaam

Midasolaami manustamisel koos klaritromütsiiniga (500 mg kaks korda ööpäevas) suureneb midasolaami AUC 7 korda. Suukaudse midasolaami ja klaritromütsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.

Ergotamiin ja dihidroergotamiin

Turuletulekujärgsed teated näitavad, et klaritromütsiini samaaegne manustamine ergotamiini või dihidroergotamiiniga on seotud ergotamiini ägeda toksilisusega, mida iseloomustavad vasospasm ja isheemia jäsemetes ning teistes kudedes, sh kesknärvisüsteemis. Klaritromütsiini ja nende ravimite 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 need statiinid metaboliseeritakse CYP3A4 poolt ja samaaegne ravi klaritromütsiiniga suurendab nende ainete kontsentratsiooni plasmas, mis omakorda suurendab müopaatia tekkeriski, sh rabdomüolüüsi tekkeriski. On teatatud rabdomüolüüsist patsientidel, kes võtsid neid ravimeid samaaegsel. Kui ravi klaritromütsiiniga ei ole võimalik vältida, tuleb ravi ajaks peatada lovastatiini või simvastatiini kasutamine.

Klaritromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega, kui samaaegsel kasutatakse statiine. Olukorras, kus klaritromütsiini ja statiini kooskasutamist ei saa vältida, on soovitatav määrata statiin väikseimas võimalikus annuses. Kaaluda tuleks CYP3A metabolismist mitte sõltuva statiini (nt fluvastatiini) kasutamist. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes.

Teiste ravimite toime klaritromütsiinile

Ravimid, mis indutseerivad CYP3A4 (nt rifampitsiin, fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal, lihtnaistepuna ürt), võivad indutseerida klaritromütsiini metabolismi. Selle tagajärjeks võib olla klaritromütsiini subterapeutiline kontsentratsioon, mis viib toime nõrgenemiseni. Lisaks võib osutuda vajalikuks CYP3A indutseerija taseme jälgimine plasmas, kuna see võib olla suurenenud klaritromütsiini inhibeeriva toime tõttu CYP3A4 suhtes (vt ka manustatava CYP3A4 kohta vastavat tooteinfot). Rifabutiini ja klaritromütsiini samaaegne manustamine põhjustas rifabutiini sisalduse suurenemist ja klaritromütsiini sisalduse vähenemist seerumis koos suurenenud riskiga uveidi tekkeks.

Järgmised ravimid mõjutavad teadaolevalt või arvatavalt klaritromütsiini tsirkuleerivat kontsentratsiooni; nõutav on klaritromütsiini annuse kohandamine või alternatiivse ravi kaalumine.

Efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin

Tsütokroom P450 metabolismisüsteemi tugevad indutseerijad, nt efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin võivad kiirendada klaritromütsiini metabolismi ja seeläbi vähendada klaritromütsiini sisaldust plasmas, suurendades ka mikrobioloogiliselt aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini sisaldust. Kuna klaritromütsiini ja 14-OH-klaritromütsiini mikrobioloogiline toime erinevate bakterite suhtes on erinev, võib klaritromütsiini manustamine koos ensüümi indutseerijatega kahjustada soovivat ravitoimet.

Etraviriin

Etraviriini toimele ekspositsioon klaritromütsiinile väheneb, kuid aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioon organismis suurenes. Kuna 14-OH-klaritromütsiini aktiivsus *Mycobacterium aviumi* kompleksi (MAC) suhtes on vähenenud, võib see mõjutada üldist toimet selle patogeeni suhtes. Seetõttu tuleks MAC ravides 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 samaaegne 200 mg ritonaviiri iga 8 tunni järel ja 500 mg klaritromütsiini iga 12 tunni järel manustamine põhjustas klaritromütsiini metabolismi märkimisväärse inhibeerimise. Samaaegsel manustamisel ritonaviiriga suurenes klaritromütsiini C_{max} 31%, C_{min} suurenes 182% ja AUC suurenes 77%. Täheledati 14-OH-klaritromütsiini moodustumise olulist täielikku inhibeerimist. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse vähendamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidel tuleb siiski arvestada järgmiste annuste kohandamisega:

- patsientidel, kellel Cl_{CR} on 30 kuni 60 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50%;
- patsientidel, kellel $Cl_{CR} < 30$ ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 75%;
- klaritromütsiini annuseid, mis ületavad 1 g ööpäevas ei tohi koos ritonaviiriga manustada.

Sarnaseid annuse kohandamisi tuleb kaaluda neerufunktsiooni langusega patsientidel, kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise võimendajana koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega, sh atasanaviiriga ja sakvinaaviiriga (vt allpool lõik „Kahesuunalised farmakokineetilised koostoimed“).

Klaritromütsiini toime teistele ravimitele

CYP3A-põhised koostoimed

Teadaolevalt CYP3A inhibeeriva klaritromütsiini samaaegne manustamine ravimitega, mis peamiselt metaboliseeritakse CYP3A vahendusel, võib põhjustada ravimi kontsentratsioonide suurenemisi, mis

võivad tugevdada või pikendada samaaegselt kasutatava ravimi ravi- ja kõrvaltoimeid. Klaritromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad ravi teiste ravimitega, mis on teadaolevalt CYP3A ensüümi substraadid, eeskätt juhul kui CYP3A substraadil on kitsas ohutusvahemik (nt karbamasepiin) ja/või substraati metaboliseeritakse suurel määral selle ensüümi poolt.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt klaritromütsiini, tuleb kaaluda annuse kohandamist ja võimalusel tuleb hoolikalt jälgida peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeritavate ravimite kontsentratsioone seerumis.

Järgmised ravimid või ravimirühmad metaboliseeritakse teadaolevalt või arvatavalt sama CYP3A isoenüümi vahendusel: alprasolaam, astemisool, karbamasepiin, tsilostasool, tsisapriid, tsüklosporiin, disopüramiid, tungaltera alkaloidid, lovastatiin, metüülprednisoloon, midasolaam, omeprasool, suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, vt lõik 4.4), atüüpilised antipsühhootikumid (nt kvetiapiin), pimosiid, kinidiin, rifabutiin, sildenafiliil, simvastatiin, siroliimus, takroliimus, terfenadiin, triasolaam ja vinblastiin, kuid see nimekiri pole lõplik. Ravimid, mis toimivad sarnase mehhanismiga tsütokroom P450 süsteemi teiste isoenüümide vahendusel, on fenütoin, teofülliin ja valproaat.

Antiarütmikumid

On turuletulekujärgseid teateid *torsades de pointes*'i tekkimisest klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel koos kinidiini või disopüramiidiga. Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel koos nende ravimitega tuleb elektrokardiogrammil jälgida QT intervalli pikenedamist. Klaritromütsiini ravi ajal tuleb jälgida kinidiini ja disopüramiidi taset seerumis.

On turuletulekujärgseid teateid hüpoplükeemia tekkimisest klaritromütsiini samaaegsel manustamisel koos disopüramiidiga. Seetõttu on vajalik jälgida veresuhkru sisaldust, kui samaaegselt manustatakse klaritromütsiini ja disopüramiidi.

Suukaudsed hüpoplükeemilised ained/insuliin

Teatud hüpoplükeemilised ravimid nagu nategliniid ja repagliniid võivad põhjustada CYP3A inhibeeriva klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel hüpoplükeemiat. Soovitav on glükoositaseme hoolikas jälgimine.

Omeprasool

Tervetele täiskasvanutele manustati klaritromütsiini (500 mg iga 8 tunni järel) kombinatsioonis omeprasooliga (40 mg ööpäevas). Omeprasooli tasakaalukontsentratsioon plasmas suurenes samaaegsel klaritromütsiini manustamisel (C_{max} , $AUC_{0..24}$ ja $t_{1/2}$ suurenesid vastavalt 30%, 89% ja 34% võrra). Mao pH 24 tunni keskmine väärtus oli 5,2, kui omeprasooli manustati ainsa ravimina ning 5,7, kui omeprasooli manustati koos klaritromütsiiniga.

Sildenafiliil, tadalafiil ja vardenafiil

Kõik need fosfodiesteriini inhibiitorid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A vahendusel ja klaritromütsiini samaaegne manustamine võib CYP3A inhibeerida. Klaritromütsiini manustamine koos sildenafiliili, tadalafiili või vardenafiiliga võib tõenäoliselt põhjustada fosfodiesteriini inhibiitori suurenenud ekspositsiooni. Sildenafiliili, tadalafiili ja vardenafiili annuste vähendamist peaks kaaluma, kui neid ravimeid manustatakse koos klaritromütsiiniga.

Teofülliin, karbamasepiin

Kliiniliste uuringute tulemused näitavad mõõdukat, ent statistiliselt olulist ($p \leq 0,05$) tsirkuleeriva teofülliooni või karbamasepiini taseme tõusu, kui üht neist ravimitest manustatakse koos klaritromütsiiniga. Võib 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 märgatavalt kõrgemaid 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 patsiendi 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, mis metaboliseeruvad CYP3A vahendusel, sh triasolaam ja alprasolaam. Bensodiasepiinide korral, mille eliminatsioon ei sõltu CYP3A-st (temasepaam, nitrasepaam, lorasepaam), ei ole kliiniliselt olulised koostoimed klaritromütsiiniga tõenäolised.

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.

Teised ravimite koostoimed

Aminoglükosiidid

Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel teiste ototoksiliste ravimitega, eeskätt aminoglükosiididega, on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.4.).

Kolhitsiin

Kolhitsiin on CYP3A ja väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeerivad klaritromütsiin ja teised makroliidid CYP3A ja Pgp. Klaritromütsiini ja kolhitsiini samaaegsel manustamisel võib Pgp-i ja/või CYP3A inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia kolhitsiini suurenenud ekspositsioonini (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Digoksiin

Digoksiin on väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeerib klaritromütsiin 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. Kui patsiendid saavad korraga digoksiini ja klaritromütsiini, peab hoolikalt jälgima digoksiini kontsentratsioone seerumis.

Zidovudiin

Klaritromütsiini tablettide ja zidovudiini samaaegne suukaudne manustamine HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidele võib põhjustada zidovudiini tasakaalukontsentratsioonide vähenemist. Kuna klaritromütsiin ilmselt takistab samaaegselt manustatud suukaudse zidovudiini imendumist, saab seda koostoimet peaaegu täielikult vältida, jättes klaritromütsiini ja zidovudiini annuste manustamise vahele 4-tunnised intervallid. Siiani ei näi see koostoime ilmnevat HIV-infektsiooniga lastel, kes võtavad klaritromütsiini suspensiooni koos zidovudiini või dideoksinosiiniga. Antud koostoime on vähetõenäoline, kui klaritromütsiini manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Fenütoiin ja valproaat

On esinenud spontaanseid või kirjandusallikate teateid koostoimetest CYP3A4 inhibiitorite, sh klaritromütsiini ja ravimite vahel, mis teadaolevalt ei metaboliseeru CYP3A4 kaudu (nt fenütoiin ja valproaat). Nende ravimite puhul on soovitatav määrata nende ravimite sisaldust seerumis, kui neid manustatakse samaaegselt klaritromütsiiniga. Teatatud on suurenenud kontsentratsioonidest seerumis.

Kahesuunalised ravimite koostoimed

Atasanaviir

Klaritromütsiin ja atasanaviir on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, ning esineb tõendeid kahesuunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja atasanaviiri (400 mg üks kord ööpäevas) samaaegse manustamise tagajärjel suurenes kahekordselt 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...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

Klaritromütsiini ja kaltsiumikanali blokaatorite, mis metaboliseeruvad CYP3A4 vahendusel (nt verapamiil, amlodipiin, diltiaseem) samaaegsel manustamisel on soovitatav ettevaatus hüpotensiooni riski tõttu. Klaritromütsiin ja ka kaltsiumikanali blokaatorid võivad koosmõju tõttu suurendada mõlema ravimi plasmakontsentratsiooni. Patsientidel, kes võtavad klaritromütsiini ja verapamiili, on täheldatud hüpotensiooni, bradüarütmiaid ja laktatsidoosi.

Itrakonasool

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

Sakvinaaviir

Klaritromütsiin ja sakvinaaviir on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, ning 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 kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) väärtused kui sakvinaaviiri manustamisel üksinda. Klaritromütsiini AUC ja C_{max} väärtused olid ligikaudu 40% kõrgemad kui klaritromütsiini manustamisel üksinda. Kahe ravimi samaaegsel manustamisel piiratud aja jooksul uuritud annustes/ravimvormides ei ole annuse kohandamine vajalik. Vaatlusandmed ravimite koostoimete uuringutest, kus ravimvormina kasutati pehmet želatiinkapslit, 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 klaritromütsiinile. (Vt lõik 4.5 Ritonaviir).

Suukaudseid kontratseptiive võtvaid patsiente tuleb hoiatada, et kui tekib kõhulahtisus, oksendamine või läbimurde veritsus, võib kontratseptiivi toime olla vähenenud.

4.6 Fertiliis, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klaritromütsiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Uuringutest hiirtel, rottidel, küülikutel ja ahvidel saadud mitmesuguste andmete alusel ei saa välistada võimalust kõrvaltoimete tekkeks embrüofetaalsele arengule. Seetõttu ei ole kasutamine raseduse ajal soovitatav ilma kasu ja riski hoolika kaalumiseteta.

Imetamine

Klaritromütsiini ohutus rinnaga toitmise ajal imikule ei ole tõestatud. Klaritromütsiin ja tema aktiivsed metaboliidid erituvad rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Nende tegevuste puhul tuleb arvestada võimalike kõrvaltoimete tekkega, nagu pearinglus, peapööritus, segasus ja desorienteeritus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad ja harilikumad klaritromütsiini kõrvaltoimed nii täiskasvanutel kui lastel on kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja maitsetundlikkuse muutused. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja on vastavuses makroliidantibiootikumide teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8 alalõik b).

Kliiniliste uuringute jooksul puudusid olulised erinevused seedetrakti nende kõrvaltoimete esinemissageduses sõltumata sellest, kas patsiendirühmas esines mükobakteriaalset infektsiooni või mitte.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Järgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul klaritromütsiini toimeainet kiiresti vabastavate tablettide, suukaudse suspensiooni graanulite, süstelahuse pulbri, toimeainet aeglustatult vabastavate tablettide ja toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettidega.

Kõrvaltoimed, mille põhjuslikku seost klaritromütsiiniga peeti vähemalt võimalikuks, 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 (kõrvaltoimed, millest on teatatud turuletulekujärgselt; esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras, kui tõsidust oli võimalik hinnata.

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Tselluliit ¹ , kandidiaas, gastroenteriit ² , infektsioon ³ , vaginaalne infektsioon	Pseudomembranoosne koliit, erüümpel
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, neutropeenia ⁴ , trombotsütopeenia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired ⁵			Anafülaktoidne reaktsioon ¹ , ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon, angioödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isutus, vähenenud söögiisu	
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus, närvilisus ³ , närvivapustus ³	Psühhootiline häire, segasusseisund, depersonalisatsioon, depressioon, desorienteeritus,

				hallutsinatsioon, ebatavalised unenäod, mania
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia, peavalu, maitsetundlikkuse muutused	Teadvuse kaotus ¹ , düskineesia ¹ , pearinglus, unisus ⁶ , värinad	Krambid, ageusia, parosmia, anosmia, paresteesia
Kõrva ja labürindi häired			Peapööritus, kuulmiskahjustus, tinnitus	Kurtus
Südame häired			Südameseiskus ¹ , kodade fibrillatsioon ¹ , elektro-kardiogrammil QT-intervalli pikenemine ⁷ , ekstrasüstolid ¹ , palpitatsioonid	<i>Torsade de pointes</i> ⁷ , ventrikulaarne tahhükardia ⁷ ventrikulaarne fibrillatsioon
Vaskulaarsed häired		Vasodilatatsioon ¹		Verejooks ⁸
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma ¹ , ninaverejooks ² , kopsuemboolia ¹	
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu	Ösofagiit ¹ , gastroösofageaalne reflukshaigus ² , gastriit, proktalgia ² , stomatiit, glossiit, kõhupuhitus ⁴ , kõhukinnisus, suu kuivus, röhitsus, flatulents	Äge pankreatiit, keele värvuse muutus, hammaste värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired		Maksa-funktsiooni analüüside kõrvalekalded	Kolestaas ⁴ , hepatiit ⁴ ,alaniin-aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi sisalduse suurenemine, gammaglutamüül-transferaasi sisalduse suurenemine ⁴	Maksapuudulikkus, hepatotsellulaarne ikterus
Naha ja nahaaluskoe häired		Lööve, liighigistamine	Bulloosne dermatiit ¹ , kihelus, urtikaaria, makulopapuloosne lööve ³	Rasked naha kõrvaltoimed (nt äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵ , toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁵ , ravimlööve eosinofiilia ja

				süsteemsete sümptomitega (DRESS), akne.
Lihaskoe ja sidekoe häired			Lihasspasmid ³ , lihas-skeleti jäikus ¹ , lihasvalu ²	Rabdomüolüüs ^{2,6} , müopaatia
Neerude ja kuseteede häired			Kreatiniini sisalduse suurenemine veres ¹ , urea sisalduse suurenemine veres ¹	Neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha flebiit ¹	Valu süstekohal ¹ , põletik süstekohal ¹	Halb enesetunne ⁴ , püreeksia ³ , asteenia, valu rinnus ⁴ , külmavärinad ⁴ , väsimus ⁴	
Uuringud			Albumiini-globuliini suhte kõrvalekalded ¹ , alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres ⁴ , Laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres ⁴	INR suurenemine, protrombiini aja pikenedamine, uriini värvuse muutused

¹ Kõrvaltoimetest teatati ainult süstelahuse pulbri ravimvormi puhul

² Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ravimvormi puhul

³ Kõrvaltoimetest teatati ainult suukaudse suspensiooni graanulite ravimvormi puhul

⁴ Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet kiiresti vabastavate tablettide ravimvormi puhul

^{5,6} vt lõik "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus".

* Kuna nendest kõrvaltoimetest teatati vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei ole alati võimalik usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust või kindlaks teha ravimi ekspositsiooni põhjuslikku seost. Patsiendi ekspositsioon on hinnanguliselt suurem kui 1 miljard patsienti klaritromütsiini ravipäeva.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha flebiit, süstekoha valu, veresoone punkteerimiskoha valu ja süstekoha põletik on spetsiifilised klaritromütsiini intravenoossele ravimvormile.

Mõnede rabdomüolüüsi teadete korral oli klaritromütsiini manustatud koos statiinide, fibraatide, kolhitsiini või allopurinooliga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

On turuletulekujärgseid teateid ravimi koostoimetest ja kesknärvisüsteemi (KNS) toimetest (nt unisus ja segasus) klaritromütsiini ja triasolaami samaaegsel kasutamisel. Näidustatud on patsiendi jälgimine KNS farmakoloogiliste toimete tugevnemise suhtes (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide puhul on teatatud jääkidest väljaheites, mis esines sageli patsientidel, kellel oli anatoomilisi (sh ileostoom või kolostoom) või funktsionaalseid seedetrakti häireid koos seedetrakti läbimise aja lühenemisega. Paljudes teadetes leiti tablettijääke seoses kõhulahtisusega. On soovitatav, et patsiendid, kes leiavad väljaheitest tablettijääke ja kelle seisund ei ole paranenud, viidaks üle mõnele teisele klaritromütsiini ravimvormile (nt suspensioon) või mõnele teisele antibiootikumile.

Patsientide erirühmad: kõrvaltoimed immunosupressiooniga patsientidel (vt lõik e)

Lapsed

Kliinilised uuringud viidi läbi klaritromütsiini lastele ette nähtud suspensiooniga 6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel. Seetõttu peavad alla 12-aastased lapsed kasutama klaritromütsiini lastele ette nähtud suspensiooni. Andmed on ebapiisavad, et soovitada intravenoosse klaritromütsiini annustamisskeemi noorematele kui 18-aastastele patsientidele.

Lastel on kõrvaltoimete oodatav esinemissagedus, tüüp ja raskus samasugused kui täiskasvanutel.

Teised patsientide erirühmad

Immunosupressiooniga patsiendid

AIDS-iga ja teiste immunosupressiooniga patsientide mükobakteriaalsete infektsioonide ravimisel suurte annuste klaritromütsiiniga pika aja jooksul oli tihti raske eristada kõrvaltoimeid, mis võisid olla tingitud klaritromütsiini manustamisest, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) haiguse tunnustest või samaaegselt haigestumisest.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks täiskasvanud patsientidel, kes said ööpäevaseid koguannuseid 1000 mg ja 2000 mg klaritromütsiini, olid iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse häired, kõhuvalu, kõhulahtisus, lööve, kõhupuhitus, peavalu, kõhukinnisus, kuulmishäired, seerumi glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaasi (SGOT) ja seerumi glutamaat-püruvaadi transaminaasi (SGPT) tõus. Vähesel sagedusega lisaks esinevad kõrvaltoimed olid düspnoe, unetus ja suukuivus. Esinemissagedus oli võrreldav nii 1000 mg kui 2000 mg ravi saanud patsientidel, kuid oli üldiselt umbes 3 kuni 4 korda sagedasem patsientidel, kes said ööpäevaseid klaritromütsiini annuseid 4000 mg.

Nendel immunosupressiooniga patsientidel hinnati laboratoorsete analüüside tulemusi spetsiaalse testiga, analüüsides neid väärtusi väljaspool tõsise kõrvalekalde taset (st äärmiselt kõrge või madal piir).

Nende kriteeriumide alusel esines ligikaudu 2% kuni 3% sellistest patsientidest, kes said ööpäevas 1000 mg või 2000 mg klaritromütsiini, tõsiseid SGOT ja SGPT väärtuste kõrvalekaldeid ning valgevereliblede ja vereliistakute ebanormaalselt madalaid väärtusi. Väiksemal osal patsientidel nendes annustamisrühmades olid tõusnud ka vere urea sisaldus veres. Patsientidel, kes said 4000 mg ööpäevas, täheldati kõikide parameetrite, v.a valgevereliblede, ebanormaalseid väärtusi natuke sagedamini.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teadete alusel võib oodata, et klaritromütsiini suurte annuste sissevõtmisel tekivad seedetrakti sümptomid. Ühel patsiendil, kellel oli anamneesis bipolaarne meeleoluhäire, ilmnisid 8 mg klaritromütsiini sissevõtmisel vaimsed häired, paranoiline käitumine, hüpokaleemia ja hüpokseemia. Üleannustamisega kaasnevaid kõrvaltoimeid tuleb ravida imendumata ravimi kiire kõrvaldamise ja toetavate meetmetega. Nagu ka teiste makroliidide puhul, ei mõjuta hemodialüüs või peritoneaaldialüüs klaritromütsiini kontsentratsiooni vereseerumis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Klaritromütsiin on antibiootikum, mis kuulub makroliidantibiootikumide rühma. Klaritromütsiini antibakteriaalne toime põhineb tema valikulisel seandumisel tundlike bakterite ribosoomi 50s alaühikuga, et ennetada aktiivsete aminohapete translokatsiooni. Klaritromütsiin pärsib tundlike bakterite rakusisest valkude sünteesi.

Ka klaritromütsiini esmasel maksapassaažil tekkival 14-hüdroksü-metaboliidil on antimikroobne toime. Metaboliit on vähem aktiivne kui lähteaine enamiku organismide suhtes, sh *Mycobacterium spp.* Erandiks on *Haemophilus influenzae*, mille suhtes 14-hüdroksü-metaboliit on kaks korda aktiivsem kui lähteaine.

Klaritromütsiin toimib tavaliselt *in vitro* järgmistele organismidele:

Grampositiivsed bakterid: *Staphylococcus aureus* (metitsilliintundlik), *Streptococcus pyogenes* (A-rühma beetahemolüütilised streptokokid), *alpha-hemolytic streptococci* (viridans rühm), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Gramnegatiivsed bakterid: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Mükoplasma: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Teised mikroorganismid: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium intracellulare*; *Chlamydia pneumoniae*.

Anaeroobid: *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Klaritromütsiin toimib bakteritsiidsetel veel mitmetesse bakteritüvedesse, nende hulgas järgmised mikroorganismid: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* ja *Campylobacter* liigid.

Tundlikkuse piirid:

Kooskõlas EUCAST'iga (Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee) on kindlaks tehtud järgmised klaritromütsiini tundlikkuse piirid:

Tundlikkuse piirid (MIC, mg/l)		
Mikroorganismid	Tundlik (\leq)	Resistentne ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/l	2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> A, B, C, G	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
Viridans rühma streptokokk	IE	IE
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/l	32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	0.25mg/l ¹	0.5 mg/l

¹ Tundlikkuse piirid põhinevad epidemioloogilistel piirväärtustel (ECOFFs), mis eristavad tundlikke organisme resistentsetest.

'IE' tähendab, et ei ole piisavalt tõendeid (*insufficient evidence*), et kõnealuse liigi raviks sobib ravi selle ravimiga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

H. pylori on seotud kaksteistsõrmiku- ja maohaavandtõvega, vastavalt 95% ja 80% haigetest on selle tekitajaga infitseeritud. Samuti peetakse *H. pylori*'t peamiseks mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ägenemiste teket soodustavaks teguriks.

Vähesel arvul haavandtõvega patsientidel on klaritromütsiini kasutatud ka teistes raviskeemides. Võimalikke farmakokineetilisi koostoimeid ei ole põhjalikult uuritud. Need raviskeemid hõlmavad: klaritromütsiini, tinidasooli ja omeprasooli; klaritromütsiini, tetratsükliini, vismutsubsalitsülaati ja ranitidiini; ainult klaritromütsiini ja ranitidiini. Erinevates *H. pylori* eradiktsiooniskeemide kliinilistes uuringutes on näidatud, et *H. pylori* eradiktsioon hoiab ära haavandtõve ägenemise.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub klaritromütsiin seedetraktist kiiresti ja hästi. Mikrobioloogiliselt aktiivne 14-hüdroksükklaritromütsiin moodustub esmasel maksapassaažil. Klaritromütsiini võib kasutada sõltumatult toidukordadest, kuna toit ei mõjuta klaritromütsiini tablettide biosaadavuse ulatust. Toit pikendab vähesel määral klaritromütsiini imendumise algust ja 14- hüdroksümetaboliidi moodustumist.

Klaritromütsiini farmakokineetika ei ole lineaarne, siiski saavutatakse tasakaalukontsentratsioonid 2 ravipäeva jooksul. Annuse 250 mg 2 korda päevas manustamisel eritub 15...20% ravimist muutumatul kujul uriiniga. Annuse 500 mg 2 korda päevas manustamisel eritub uriiniga rohkem ravimit (ligikaudu 36%). 14-hüdroksükklaritromütsiin on peamine uriinis määratud metaboliit ning moodustab 10...15% manustatud annusest. Ülejäänud osa annusest eritatakse valdavalt väljaheitega, peamiselt sapi kaudu. Väljaheites on tuvastatav 5...10 % klaritromütsiini annusest.

Kui 500 mg klaritromütsiini manustatakse 3 korda päevas, saavutatakse kõrgemad plasmakontsentratsioonid kui 2 korda päevas manustamisel.

Klaritromütsiini kontsentratsioon on mõnedes kudedes mitmeid kordi suurem kui ravimi kontsentratsioon vereringes. Kõrged kontsentratsioonid on leitud nii mandli- kui kopsukoos. Klaritromütsiini seonduvus plasma proteiinidega on raviannuses kasutamise puhul ligikaudu 80%.

Klaritromütsiin läbib ka mao limaskestast. Klaritromütsiini manustamisel kombinatsioonis omeprasooliga saavutatakse mao limaskestas kõrgemad kontsentratsioonid kui klaritromütsiini kasutamisel monoteraapiana.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Paljudes *in vitro* ja *in vivo* läbiviidud katsetes klaritromütsiini mutageenset toimet ei täheldatud.

Fertiilsus- ja reproduktsiooniuringutes rottidel kahjulikke toimeid ei ilmnenud. Teratogeensusuuringutes rottidel (Wistar (p.o) ja Sprague-Dawley (p.o ja i.v)), Uus-Meremaa valgetel küülikutel ja *cynomolgous*-ahvidel teratogeenset toimet ei ilmnenud. Siiski, edasises uuringus Sprague-Dawley rottidel esines harva kardiovaskulaarseid anomaaliaid (6%), ilmselt spontaansete geenimuutuste ekspressiooni tagajärjel. Kahes katses hiirtel esines erineva sagedusega (3...30%) suulaelõhet ning spontaanseid aborte esines ahvidel, kuid ainult selliste annuste kasutamisel, 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 sisu:
mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos
povidoon
magneesiumstearaat
talk
veevaba kolloidne ränidioksiid
steariinhape.

Tableti kate Opadry 20H 52875:
hüpromelloos
hüdrosüpropüülselluloos
propüleenglükool
vanilliin
titaandioksiid
talk
kinoliinkollane (E104).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud alumiinium blisterribadesse (PVC-PVdC) .

Blistrid on pappkarpides.

Pakendis on 10 või 14 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Madalmaad

8. MÜÜGILOA NUMBER

441304

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.03.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 7.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2018