

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klacid 125 mg/5 ml, suukaudse suspensiooni graanulid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 ml valmissuspensiooni sisaldab 125 mg klaritromütsiini (1 ml sisaldab 25 mg klaritromütsiini).  
INN. *Clarithromycinum*

### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Sahharoos: 550 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Valged kuni valkjad suukaudse suspensiooni graanulid.

## 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, 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 resistentseid tüvesid), *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus* (esineb resistentseid tüvesid), *Streptococcus* (välja arvatud penitsilliinresistentne *Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (esineb resistentseid tüvesid), *Ureaplasma urealyticum*.

Klacid 125 mg/5 ml suukaudse suspensiooni graanulid on näidustatud lastele vanuses 6 kuud kuni 12 aastat.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Alla 12-aastased 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 (suukaudse suspensiooni graanuleid).

Klacid 125 mg/5 ml soovitatakse ööpäevane annus mittemükobakteriaalsete infektsioonidega lastel on 7,5 mg/kg kaks korda ööpäevas kuni maksimaalne annus 500 mg kaks korda ööpäevas. Tavaline ravi

kestus on 5...10 päeva sõltuvalt haigustekitajast ja seisundi raskusest. Valmissuspensiooni võib võtta koos toiduga või ilma ning võib võtta koos piimaga.

Järgnev tabel sisaldab juhiseid soovitatava annuse määramiseks vastavalt lapse kehakaalule ja suspensiooni kontsentratsioonile (125 mg/5 ml).

#### Annustamisjuhised lastel vastavalt kehakaalule

Kehakaal * (kg)	7,5 mg/kg kaks korda ööpäevas manustatav annus
8...11	2,5 ml
12...19	5 ml
20...29	7,5 ml
30...40	10 ml

\* Lastele kehakaaluga < 8 kg tuleb manustada ravimit vastavalt kehakaalule (ligikaudu 7,5 mg/kg kaks korda ööpäevas).

#### Mükobakteriaalsete infektsioonidega patsiendid

Dissemineerunud või lokaliseerunud mükobakteriaalsete infektsioonidega (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) lastel on soovitatav annus 7,5...15 mg/kg kaks korda ööpäevas, mitte ületades maksimaalset lubatud annust 500 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi klaritromütsiiniga tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu. Kasu võib olla täiendavate antimükobakteriaalsete ravimite kasutamisest.

#### Annustamisjuhised mükobakteriaalsete infektsioonidega lastel vastavalt kehakaalule

Kehakaal * (kg)	Kaks korda ööpäevas manustatav annus (klaritromütsiin 125 mg/5 ml)	
	7,5 mg/kg kaks korda ööpäevas	15 mg/kg kaks korda ööpäevas
8...11	2,5 ml	5 ml
12...19	5 ml	10 ml
20...29	7,5 ml	15 ml
30...40	10 ml	20 ml

Lastele kehakaaluga < 8 kg tuleb manustada ravimit vastavalt kehakaalule (7,5...15 mg/kg kaks korda ööpäevas).

#### Neerukahjustus

Neerukahjustusega lastel, kellel on kreatiini kliirens alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tuleb klaritromütsiini annustamist vähendada poole võrra, st 250 mg üks kord ööpäevas või raskemate infektsioonide puhul 250 mg kaks korda ööpäevas. Nendel patsientidel ei tohi ravi kesta kauem kui 14 päeva.

#### Suspensiooni valmistamine

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

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

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).
- 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 hüpokaleemiaga patsientidele (risk pikenenud QT intervalli tekkeks).

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

Klaritromütsiini ei tohi anda patsientidele, kellel on anamneesis QT intervalli pikenedamine (kaasasündinud või registreeritud omandatud QT intervalli pikenedamine) 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 kaalumisetäpset puberteedi läbinud eas patsientidele klaritromütsiini välja kirjutada, eriti raseduse esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.6).

Klaritromütsiin metaboliseerub peamiselt maksa kaudu. Seetõttu tuleb selle antibiootikumi manustamisel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele rakendada ettevaatust. Samuti tuleb rakendada ettevaatust klaritromütsiini manustamisel 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 *Clostridium 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 *Clostridium 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 pikenedamist, mis peegeldab mõju südame repolarisatsioonijale; sellega kaasneb risk südamearütmiate ja *torsade de pointes* tekkeks (vt lõik 4.8). Suurenenud riski tõttu QT intervalli pikenedamiseks 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 pikenedamine või ventrikulaarne südamearütmia (vt lõik 4.3).

Lisaks tuleb klaritromütsiini kasutada ettevaatusega:

- südame isheemiatõve, raske südamepuudulikkuse, südame juhtehäirete või kliiniliselt olulise bradükardiaga patsientidel;
- hüpomagneseemiaga patsientidel;
- patsientidel, kes samaaegselt võtavad teisi QT intervalli pikenedamist 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 keskkonnatekkese pneumoonia raviks on teostatud tundlikkuse uuring. Hospitaalse 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 teostada tundlikkuse uuring. 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.

Rasketes ägedates ülitundlikkusreaktsioonides, nt anafülaksia, rasketes 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 mõeldav, on soovitatav määrata statiini väikseimas võimalikus annuses. Kaaluda võib sellise statiini kasutamist, mis ei sõltu CYP3A metabolismist (nt fluvastatiin) (vt lõik 4.5).

### Suukaudsed hüpoglükeemilised ained/insuliin

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine suukaudsete hüpoglükeemiliste ainete (nt sulfonüüluuread) ja/või insuliiniga võib põhjustada olulist hüpoglükeemiat. Soovitatav on hoolikalt jälgida glükoosi taset (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.

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 tuleb pöörata võimaliku ristresistentsuse tekkele nii klaritromütsiini ja teiste makroliidide grupi ravimite vahel kui ka linkomütsiini ja klindamütsiiniga.

### **Abiained**

Klaritromütsiini suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Ravimi määramisel suhkruhaigusega patsientidele tuleb arvestada sahharoosi sisaldusega.

## **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 saavatel patsientidel on teatatud tsisapriidi taseme tõusust. 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 samaaegselt klaritromütsiini ja pimosiidi (vt lõik 4.3).

On teatatud, et makroliidid muudavad terfenadiini metabolismi, mis põhjustab terfenadiini taseme tõusu, 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 happelise metaboliidi terfenadiini taseme kahe- kuni kolmekordse tõusu seerumis ja QT intervalli pikenemise, mis ei põhjutanud kliiniliselt märgatavat toimet. Sarnaseid toimeid on täheldatud astemisooli ja teiste makroliidide samaaegsel manustamisel.

#### Tungaltera alkaloidid

Turuletulekujärgsed teated näitavad, et klaritromütsiini koosmanustamine ergotamiini või dihidroergotamiiniga 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 7-kordselt. 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. Klaritromütsiini koos statiinidega 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. Võiks 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 inhibeerivad klaritromütsiin ja teised makroliidid CYP3A ja Pgp. Kui klaritromütsiini ja kolhitsiini manustatakse koos, võib Pgp ja CYP3A inhibeerimine 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, naistepunaürt), 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 inhibeeriva 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; nõutav on klaritromütsiini annuse kohandamine või alternatiivse ravi kaalumise.

### 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 plasmataset, samas suurendades ka mikrobioloogiliselt aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini taset. 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 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%. Täheledatakse 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.

Samasugust annuse kohandamist tuleb kaaluda vähenenud neerufunktsiooniga 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 piknemiseks 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).

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), atüüpilised antipsühhootikumid (nt kvetiapiin), kinidiin, rifabutiin, sildenafil, siroliimus, takroliimus, triasolaam ja vinblastiin.

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

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

#### Suukaudsed hüpoglükeemilised ained/insuliin

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

#### 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 pikenemist. Samuti tuleb klaritromütsiinravi ajal jälgida kinidiini ja disopüramiidi taset 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 fosfodiesteriaseesi inhibiitorid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A vahendusel ja klaritromütsiini samaaegne manustamine võib CYP3A inhibeerida. Klaritromütsiini manustamine koos sildenafili, tadalafili või vardenafiiliga võib tõenäoliselt põhjustada fosfodiesteriaseesi inhibiitori suurenenud ekspositsiooni. Sildenafili, tadalafili 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 ravimetest manustatakse koos klaritromütsiiniga. Võib-olla on vajalik 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 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 olulised koostoimed klaritromütsiiniga tõenäolised.

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

### **Teised ravimite koostoimed**

#### Digoksiin

Digoksiin on väljavoolu transportija 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. 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 klaritromütsiin ilmselt takistab samaaegselt manustatud zidovudiini imendumist, saab seda koostoimet suures osas vältida klaritromütsiini ja zidovudiini annuste erineval ajal manustamise teel, jättes igakordse manustamise vahele 4-tunnise intervalli. See koostoime ei ilme pediatrilistel HIV-infitseeritud patsientidel, kes võtavad klaritromütsiini suspensiooni koos zidovudiiniga või dideoksiinosiiniga. See koostoime on ebatõenäoline, kui klaritromütsiini manustatakse intravenoosselt.

### Fenütoiin ja valproaat

Arvatavalt CYP3A4 kaudu mitte-metaboliseeruvate ravimite (nt fenütoiini ja valproadi) koostoimete kohta CYP3A4 inhibiitoritega, sh klaritromütsiiniga on olnud spontaanseid ja avaldatud teateid. Manustamisel koos klaritromütsiiniga on soovitatav määrata nende ravimite taset seerumis. On teatatud suurenenud tasemest seerumis.

## **Kahesuunalised ravimite koostoimed**

### Atasanaviir

Klaritromütsiin ja atasanaviir 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 suurenedagi nii klaritromütsiini kui ka kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsioonid plasmas. Klaritromütsiini koos verapamiiliga võtnud patsientidel on täheldatud hüpotensiooni, bradüarütmiaid ja laktatsidoosi.

### Itrakonasool

Klaritromütsiin ja itrakonasoool on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, mis viib kahesuunalisele ravimite koostoimele. Klaritromütsiin võib suurendada itrakonasooli taset plasmas, samas kui itrakonasoool võib suurendada klaritromütsiini taset 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, 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 klaritromütsiinile.

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

##### Rasedus

Klaritromütsiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Hiirtel, rottidel, küülikutel ja ahvidel läbi viidud uuringute tulemuste põhjal ei saa välistada kõrvaltoimeid embrüofetaalsele arengule. 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 inimese rinnapiima.

##### Fertiilsus

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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 täiskasvanute kui laste populatsioonis, on kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja maitsetundlikkuse muutused. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerge tugevusega ja on kooskõlas makroliidantibootikumide 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 kokkuvõtte 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 järgmise kokkuleppe alusel: 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 tõsiduse vähenemisele, kui tõsidust 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 epidermaalne nekrolüüs <sup>5</sup> , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimlööve (DRESS)), akne
Lihaskoe 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> , püreksia <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 prolongeeritult 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 muude 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).

Harvadel juhtudel on teatatud klaritromütsiini toimeainet prolongeeritult 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 muule klaritromütsiini ravimvormile (nt suspensioonile) või muule 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-i korral ja teistel langenud immuunsusega patsientidel, kellel raviti mükobakteriaalseid infektsioone pikaajaliselt suurte klaritromütsiini annustega, 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) tõus. Vähesel määral 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 ASAT ja ALAT väärtused ja ebanormalselt 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 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.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Klaritromütsiini suurte koguste sissevõtmine on enamasti põhjustanud seedetrakti häireid. 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 piisavalt klaritromütsiini kontsentratsiooni vereseerumis.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Klaritromütsiin on poolsünteesiline erütromütsiin A derivaat.

#### Mikrobioloogia

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

*In vitro* tingimustes on klaritromütsiin näidanud suurepäraselt toimet nii bakterite standardtüvede kui ka kliiniliste isolaatide suhtes. Klaritromütsiin toimib erinevatesse aeroobsetesse ja anaeroobsetesse Gram-positiivsetesse ja Gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse. Üldiselt on klaritromütsiini minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC) kaks korda madalam 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 (*breakpoints*)

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

Tundlikkuse piirid (MIC, µg/ml)		
Mikroorganism	Tundlik (≤)	Resistentne (>)
<i>Streptococcus</i> liigid	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Staphylococcus</i> liigid	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus</i> liigid	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

Klaritromütsiini kasutatakse *H. pylori* eradikatsiooniks; minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC) on ≤0,25 µg/ml, mille on kehtestanud tundlikkuse piirina Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituut (CLSI).

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 bakteritsiidselt 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.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub klaritromütsiin seedetraktist kiiresti ja hästi.

### Jaotumine, biotransformatsioon ja eliminatsioon

Metabolismi algetalapil moodustub antimikroobset aktiivsust omav 14-OH-klaritromütsiin. Kuna klaritromütsiini biosaadavus ei sõltu toidust, pole vaja klaritromütsiini manustamisel toidukordadega arvestada. Toit pikendab vähesel määral klaritromütsiini imendumise algust ja 14-hüdroksümetaboliidi moodustumist. Kuigi klaritromütsiini farmakokineetika on mittelineaarne, saavutatakse püsikontsentratsioon 2 ravipäeva jooksul. 14-OH-klaritromütsiin on peamine neerude kaudu erituv metaboliit ning moodustab 10...15% manustatud annusest. Ülejäänud osa annusest eritatakse valdavalt väljaheitega, peamiselt sapi kaudu. Väljaheites on määratav 5...10 % muundumata ravimist.

Klaritromütsiini kontsentratsioon kudedes ületab mitmekordselt tsirkuleeriva ravimi kontsentratsiooni. Kõrge kontsentratsioon on mõõdetud mandli- ja kopsukoos. Klaritromütsiin tungib ka keskkõrva, saavutades seal kõrgema kontsentratsiooni kui seerumis. Raviannuses kasutamisel seondub 80% klaritromütsiinist vereplasma valkudega.

Klacid 125 mg/5 ml ei sisalda tartrasiini või teisi aso-värvaineid, laktoosi või gluteeni.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudsel klaritromütsiini suspensiooni manustamisel 3-päevastele hiirtele olid LD<sub>50</sub> väärtused 1290 mg/kg isastel ja 1230 mg/kg emastel hiirtel. 3-päeva vanustele rottidel olid LD<sub>50</sub> väärtused 1330 mg/kg isastel ja 1270 mg/kg emastel loomadel. Võrdluseks, suu kaudu manustatava klaritromütsiini DL<sub>50</sub> on täiskasvanud hiirtel umbes 2700 mg/kg ja täiskasvanud rottidel 3000 mg/kg. Need tulemused on sarnased penitsilliinidele, tsefalosporiinidele ja makroliididele, kus LD<sub>50</sub> on noortel loomadel tavaliselt väiksem kui täiskasvanutel.

Hiirtel ja rottidel tekkis esimestel päevadel pärast ravimi manustamist kaalulangus või kaaluübe pidurdumine ning vähenesid imemis- ja spontaansed liigutused. Patoanatomilisel uuringul täheldati surnud loomadel tumepunase värvusega kopsukudet hiirtel ja ~25% rottidest. Rottidel, kellel klaritromütsiini suspensiooni annus oli  $\geq 2197$  mg/kg täheldati ka punakas-musta värvi ainet soolestikus, mis tõenäoliselt viitab soole verejooksule. Katseloomade surmapõhjuseks oli tõenäoliselt üldine nõrkus, mis tekkis imemisliigutuste pidurduse ja sooleverejooksu tagajärjel.

Võõrutamata 5 päeva vanustele rottidele manustati klaritromütsiini suspensiooni 2 nädala jooksul annustes 0, 15, 55 ja 200 mg/kg päevas. Katseloomadel, kellele manustati ravimit 200 mg/kg päevas, vähenes kaaluübe ning hemoglobiini ja hematokriti väärtused laboratoorses analüüsis; võrreldes kontrollgrupiga suurenes neil loomadel neeru suhteline mass. Selles grupis täheldati ka sapiteede

epiteelis minimaalset kuni mõõdukat multifokaalset vakuoolset degeneratsiooni ja esines sagedamini neerukahjustust. Päevaannuse 55 mg/kg korral ei täheldatud toksilist toimet.

Ühes suukaudse manustamise toksilisuse uuringus manustati noortele rottidele klaritromütsiini suspensiooni 6 nädala jooksul annustes 0, 15, 50 ja 150 mg/kg päevas. Üheski grupis ei esinenud surmajuhte ning ainsa kliinilise sümptomina täheldati viimase 3 ravinädala jooksul kõige suuremat annust saavate katseloomade grupis 1...2 tundi pärast ravimi manustamist suurenenud süljevoolust. Rottidel, kes said ravimit annuses 150 mg/kg, oli katse 3 esimesel nädalal kehakaal väiksem ning kontrollgrupiga võrreldes madalam keskmine seerumi albumiini väärtus ja tõusnud suhteline maksakaal. Mingeid histopatoloogilisi muutusi ei täheldatud. Annus 150 mg/kg päevas põhjustas rottidel vähest toksilisust, toksilist toimet mitteomavaks loeti annus 50 mg/kg päevas.

3 nädala vanuseid urukoera kutsikaid raviti 4 nädala jooksul annustes 0, 30, 100 või 300 mg klaritromütsiini 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas, sellele järgnes 4-nädalane taastumisperiood. Surmajuhte ei esinenud ning mingeid muutusi katsealuste üldseisundis ei täheldatud. Lahangul ei leitud mingeid kõrvalekaldeid. Histoloogilisel uuringul leiti valgusmikroskoopiauuringus rasvladestusi hepatotsüütides ja portaalpiirkonna rakulist infiltratsiooni ning elektronmikroskoopilisel uuringul hepatotsellulaarseid rasvatilku 300 mg/kg grupis. Koertel osutus toksiliseks annus, mis ületas 300 mg/kg ning toksilist toimet mitteomavaks annus 100 mg/kg.

### **Fertiilsus, reproduktiivsus ja teratogeensus**

Fertiilsus- ja reproduktiivsusuuringutes emastel ja isastel rottidel ei põhjastanud annused 150...160 mg/kg ööpäevas kõrvaltoimeid menstruatsioonitsüklile, fertiilsusele ja viljastumisele ega mõjutanud järglaste arvu ega eluvõimelisust. 2 teratogeensusuuringus rottidel (Wistar (p.o.) ja Sprague-Dawley (p.o. ja i.v.)), ühes uuringus Uus-Meremaa valgetel küülikutel ja ühes uuringus *cynomolgus* ahvidel ei täheldatud klaritromütsiini teratogeense toime olemasolu.

## **FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Graanulite koostis ja kate:

Karbomeerid  
Povidoon (K90)  
Hüpromelloosftalaat  
Kastoorõli

#### Teised koostisosad:

Sahharoos  
Ksantaankummi  
Ränidioksiid  
Kaaliumsorbaat  
Sidrunhape  
Maltodekstriin  
Titaandioksiid (E171)  
Puuviljapunši lõhna- ja maitseaine (peamised koostisosad: (looduslikud) lõhna- ja maitseained, maltodekstriin (vahamaisi), suhkur, modifitseeritud tärklis (vahamaisi) (E1450))

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.



Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitamistingimused  
Hoida toatemperatuuril kuni 30°C. Valmissuspensioon tuleb ära kasutada 14 päeva jooksul. Mitte hoida külmkapis.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

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

Suukaudse suspensiooni graanulid 60 ml ja 100 ml HDPE pudelites. Pudelid on suletud lastekindla PE (polüetüleenist) korgiga. Suspensiooni annustamiseks on preparaadiga kaasas suusüstal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

##### Suspensiooni valmistamine

Raputage pudelit, et ravim tuleks pudeli põhja ja seinte küljest lahti. Lisage pudelis olevatele graanulitele ligikaudu pool vajalikust veehulgast ja loksutage, kuni tekib ühtlane suspensioon. Seejärel lisage pudelis olevale suspensioonile ülejäänud osa vajalikust veehulgast (kuni märgini ↓ 100 ml ↓ või ↓ 60 ml ↓, vastavalt kasutatava pakendi suurusele) ning loksutage veelkord korralikult, kuni graanulid on täielikult segunenud. Hoiduge jõulisest ja/või pikaajalisest loksutamisest.

Täpsemad juhised suspensiooni valmistamise kohta on kirjas pakendi infolehes.

Klaritromütsiini kontsentratsioon valmissuspensioonis on 125 mg/5 ml.

##### Manustamine

Klaritromütsiini suspensiooni lastele annustamiseks ja manustamiseks on võimalik kasutada erinevaid vahendeid.

Raputage pudelit enne iga järgmist kasutuskorda, et ravim seguneks korralikult. Suukaudne suspensioon sisaldab graanuleid, mida ei soovitata katki hammustada, kuna nende sisu on kibeda maitsega.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan Healthcare SIA  
Mūkusalas 101  
Rīga, LV 1004  
Lāti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

268799

## **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**

juuli 2019