

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klerimed 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Klerimed 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 250 või 500 mg klaritromütsiini.

INN. *Clarithromycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Klerimed 250 mg tablett on kollane, ovaalse kujuga, kaksikkumer, ühel poolel poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tablett, mõõtudega 14 x 8 mm.

Klerimed 500 mg tablett on kollane, ovaalse kujuga, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtudega 19 x 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klaritromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid:

kroonilise bronhiidi ägenemine, pneumoonia, tonsillofarüingiit (alates 2. eluaastast), sinusiit, naha ja pehmete kudede infektsioon, otiit (alternatiivina penitsilliinallergia korral), erütrasm, legionelloos, klamüdioos, atüüpilised mükobakterioosid, mükoplasmoos, läkaköha, difteeria, kampülobakterioos, *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi kombineeritud ravi.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

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

Annustamine

Täiskasvanud

Tavaline soovitatav klaritromütsiini annus täiskasvanutele on 250 mg kaks korda ööpäevas. Raskete infektsioonide korral võib annust suurendada 500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Tavaline ravikestvus on 6...14 päeva.

Lapsed

Üle 12-aastastel lastel kasutatakse täiskasvanu annuseid.

Alla 12-aastased lapsed: klaritromütsiini tablettide kasutamist lastel ei ole uuritud, seetõttu kasutatakse alla 12-aastastel lastel ainult suukaudset suspensiooni.

Helicobacter pylori eradikatsioon kaksteistsõrmiku haavandiga patsientidel (täiskasvanud): efektiivsed on järgmised raviskeemid:

Kolmikravi (7 päeva)	Kolmikravi (10 päeva)	Kaksikravi (14 päeva)
500 mg klaritromütsiini 2 korda päevas	500 mg klaritromütsiini 2 korda päevas	500 mg klaritromütsiini 3 korda päevas
40 mg omeprasooli üks kord päevas	20 mg omeprasooli üks kord päevas	40 mg omeprasooli üks kord päevas
1000 mg amoksitsilliini 2 korda päevas	1000 mg amoksitsilliini 2 korda päevas	

Eakad patsiendid: annustamine nagu täiskasvanutel.

Neerupuudulikkus: annuse vähendamine on tavaliselt vajalik vaid raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens <30 ml/min). Nendel juhtudel tuleb raskete infektsioonide raviks kasutada poole väiksemaid ööpäevaseid koguanuseid (250 mg üks või kaks korda päevas).

Maksapuudulikkus: tavaliselt ei ole annuse vähendamine vajalik, kuid et ravimi metabolism toimub põhiliselt maksas, peab olema ettevaatlik.

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks. Toit ei mõjuta ravimi biosaadavust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus makroliidantibootikumide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Klaritromütsiini samaaegne manustamine koos järgmiste ravimitega on vastunäidustatud: astemisool, tsisapriid, 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 lõik 4.5).

Samaaegne manustamine koos tikagreloori või ranolasiiniga on vastunäidustatud.

Samaaegne manustamine koos tungaltera alkaloidide (nt ergotamiin või dihüdroergotamiin), sest selle tulemusel võib tekkida ergotamiinimürgistus (vt lõik 4.5).

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

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

Sarnaselt teistele tugevatele CYP3A4 inhibiitoritele ei tohi klaritromütsiini kasutada patsientidel, kes võtavad kolhitsiini

Klaritromütsiini ja suukaudse midasolaami koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini ja lomitapiidi koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

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

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Raske neerupuudulikkusega patsientidel on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.2).

Seoses klaritromütsiini kasutamisega on teatatud maksafunktsioonihäiretest, sh maksaensüümide aktiivsuse suurenenine ja hepatotsellulaarne ja/või kolestaatiline hepatiit ilma või koos ikterusega. See maksafunktsioonihäire võib olla tõsine ja on tavaliselt pöörduv. Mõnedel juhtudel on

maksapuudulikkus olnud letaalse lõppega ning see on üldiselt olnud seotud kaasuva tõsise kaasuva haigusega ja/või kaasuvate ravimite võtmisega. Hepatiidi nähtude ja sümptomite ilmnemisel (nt anoreksia, ikterus, tume uriin, kihelus või pingetunne kõhus), katkestage koheselt klaritromütsiini võtmine.

Klaritromütsiin eritub peamiselt maksa kaudu. Seetõttu tuleb seda antibiootikumi ettevaatusega manustada maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele. Samuti tuleb rakendada ettevaatust klaritromütsiini manustamisel mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidele.

On teatatud maksapuudulikkuse fataalsetest juhtudest (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis eelnevalt olla mõni maksahaigus või siis kasutati 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 antibiootikumide, sh makroliidide korral on teatatud pseudomembranoosest koliidist, mis võib raskuselt ulatuda kergest kuni eluohtlikuni. Peaaegu kõigi antibakteriaalsete ainete, sh klaritromütsiini kasutamisel on teatatud *Clostridium difficile* ga seotud kõhulahtisusest (CDAD), mis võib raskusastmelt ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni fataalse koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega muudab soole 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 ainete 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.

Turuletulekujärgselt on teatatud kolhitsiini mürgistustest 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 midasolaamiga on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel koos teiste ototoksiliste ravimite, eeskätt aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus. Ravi ajal ja pärast ravi tuleb jälgida tasakaalu- ja kuulmisfunktsiooni.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Ravi ajal makroliididega, sh klaritromütsiniga, on täheldatud südame repolarisatsiooni ja QT-intervalli pikenemist, mis mõjutab südame rütmihäirete ja *torsade de pointes* tekke riski (vt lõik 4.8). Kuna järgmised situatsioonid võivad viia ventrikulaarsete arütmiate (sh viia *torsade de pointes*) suurenenud esinemise riskile, tohib klaritromütsiini järgmistel patsientidel kasutada ettevaatusega:

- Patsiendid, kellel on südame pärgarterite tõbi, raske südamepuudulikkus, ülejuhtehäired või kliiniliselt oluline bradükardia (<50 lööki minutis).
- Klaritromütsiini ei tohi manustada patsientidele, kellel on elektrolüütide tasakaalu häired (vt lõik 4.3).
- Patsiendid, kes võtavad samaaegelt teisi ravimeid, mida seostatakse QT-intervalli pikenemisega (vt lõik 4.5).
- Klaritromütsiini samaaegne manustamine koos astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi ja terfendiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- Klaritromütsiini ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenemine või anamneesis ventrikulaarne arütmia (vt lõik 4.3).

Epidemioloogilised uuringud, milles on hinnatud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ohtu makroliidide kasutajatel, on olnud varieeruvate tulemustega. Mõnes ülevaateuuringus on siiski tuvastatud harva lühiajalise arütmia, müokardiinfarkti ja makroliididega (sh klaritromütsiniga) seotud kardiovaskulaarsetest haigustest tingitud surmajuhtude esinemist. Klaritromütsiini määramisel patsiendile tuleb kaaluda nii neid leide kui ka ravist tulenevat kasu.

Pneumoonia: *Streptococcus pneumoniae* resistentsuse suurenemise tõttu makroliidide suhtes on tähtis, et enne klaritromütsiini määramist olmetekkese pneumoonia raviks tuleb teostada patogeeni tundlikkuse uuring. Haiglatekkese pneumoonia ravis tuleb klaritromütsiini kasutada kombineeritult täiendavate sobivate antibiootikumidega.

Naha ja pehmete kudede kerge kuni keskmise raskusega infektsioonid: Nende infektsioonide tekitajateks on kõige sagedamini *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pyogenes*, mis mõlemad võivad olla makroliidide suhtes resistentsed. Seetõttu on tähtis, et teostatud oleks patogeeni tundlikkuse uuring. Juhul kui ei saa kasutada beetalaktaamantibiootikume (nt allergia korral); võib esmavaliku ravimiks olla mõni muu antibiootikum, nt klindamütsiin. Praegu arvatakse, et makroliididel on oma roll vaid mõningate naha ja pehmete kudede infektsioonide ravis, nt kui tekitajaks on *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*'e ja roospõletiku korral ning juhul kui penitsilliinravi ei saa kasutada.

Raskete ägedate ülitundlikkusreaktsioonide, nt anafülaksia, rasket naha kõrvaltoimete (nt äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)), Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ning ravimist tingitud, koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega esineva lööbe (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 statiine võtvatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes. Olukorras, kus samaaegne klaritromütsiini ja statiinide kasutamine on möödapääsmatu, on soovitatav määrata statiine väikseimas võimalikus annuses. Kaaluda võib sellise statiini kasutamist, mis ei sõltu CYP3A metabolismist (nt fluvastatiin) (vt lõik 4.5).

Suukaudsed hüpopglükeemilised ained/insuliin: Klaritromütsiini samaaegne kasutamine suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete (nt sulfonüüluuread) ja/või insuliiniga võib põhjustada olulist hüpopglükeemiat. Soovitatav on hoolikalt jälgida glükoosi taset (vt lõik 4.5).

Suukaudsed antikoagulandid: Klaritromütsiini manustamisel koos varfariiniga esineb risk raske verejooksu tekkeks ja INR (International Normalized Ratio) ning protrombiiniaja väärtuste oluliseks suurenemiseks (vt lõik 4.5). Niikaua kui patsiendile manustatakse üheaegselt klaritromütsiini ja suukaudset antikoagulanti, tuleb sageli kontrollida INRi ja protrombiiniaega. Klaritromütsiini manustamisel koos otsese toimega suukaudsete antikoagulantidega, nagu dabigatran, rivaroksabaan või apiksabaan, tuleb rakendada ettevaatust, eriti suurenenud verejooksuriskiga patsientidel (vt lõik 4.5).

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

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

Samuti tuleb tähelepanu pöörata võimalikule ristresistentsusele klaritromütsiini ja teiste makroliidravimite, aga ka linkomütsiini ja klindamütsiiniga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Tsisapriid, pimosiid, astemisool ja terfenadiin

Klaritromütsiini ja tsisapriidi samaaegselt saanud patsientidel on teatatud tsisapriidi taseme tõusust. See võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ja südame rütmihäireid, sh ventrikulaarset tahhükardiat, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*-t. Sarnaseid toimeid on täheldatud patsientidel, kes võtavad samaaegselt klaritromütsiini ja pimosiidi (vt lõik 4.3).

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

Ergotamiin/dihüdroergotamiin

Turuletulekujärgsed teated näitavad, et klaritromütsiini koosmanustamine ergotamiini või dihüdroergotamiiniga on seotud ergotamiini ägeda toksilisusega, mida iseloomustavad vasospasm ja isheemia jäsemetes ning teistes kudedes, sh kesknärvisüsteemis. Klaritromütsiini ja tungaltera alkaloidide 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 peamiselt CYP3A4 vahendusel ja samaaegne ravi klaritromütsiiniga suurendab nende kontsentratsioone plasmas, mis omakorda suurendab riski müopaatia, kaasa arvatud rabdomüolüüsi tekkeks. Patsientidel, kes võtsid klaritromütsiini samaaegselt nende statiinidega, on teatatud rabdomüolüüsist. Kui ravi klaritromütsiiniga ei ole võimalik vältida, tuleb lovastatiini või simvastatiini kasutamine ravikuuri ajaks katkestada.

Klaritromütsiini määramisel koos statiinidega tuleb rakendada ettevaatust. Situatsioonides, kus klaritromütsiini kasutamist koos statiinidega ei ole võimalik vältida, on soovitatav määrata patsiendile väikseim registreeritud statiini annus. Kaaluda saab sellise statiini kasutamist, mis ei sõltu CYP3A4 metabolismist (nt fluvastatiin). Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes.

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

Teiste ravimite toimed klaritromütsiinile

Ravimid, mis indutseerivad CYP3A (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepuna ürt), võivad indutseerida klaritromütsiini metabolismi. Selle tagajärjel võib klaritromütsiini tase langeda ravitasemest allapoole, mis viib ravimi toime vähenemiseni. Lisaks võib osutada vajalikuks jälgida CYP3A indutseerija taset plasmas, mis võib suurenedes klaritromütsiini CYP3A inhibeeriva toime arvel (vt ka manustatava CYP3A4 inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet).

Rifabutiini ja klaritromütsiini samaaegsel manustamisel suurenes rifabutiini tase ja vähenes klaritromütsiini tase seerumis, kusjuures suurenes risk uveidi tekkeks.

Järgnevad ravimid mõjutavad teadaolevalt või arvatavalt klaritromütsiini kontsentratsiooni vereringes; võimalik, et tuleb kohandada klaritromütsiini annust või kaaluda alternatiivset ravi.

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 vähendada 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 klaritromütsiini; 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

21 tervele vabatahtlikule samaaegselt manustatud 200 mg flukonasooli ööpäevas ja 500 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas suurendas klaritromütsiini keskmist minimaalset tasakaalukontsentratsiooni (C_{min}) ja kõveraalust pindala (AUC) vastavalt 33% ja 18% võrra. Flukonasooli samaaegne manustamine ei muutnud oluliselt aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini tasakaalukontsentratsioone. Klaritromütsiini annust ei ole vaja kohandada.

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% võrra. Täheledatai 14-OH-klaritromütsiini moodustumise 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 CLCR on 30...60 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50%. Patsientidel, kellel CLCR < 30 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 75%. Klaritromütsiini annuseid, mis ületavad 1 g ööpäevas, ei tohi koos ritonaviiriga manustada.

Samasuguseid annuse kohandamisi tuleb kaaluda vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel, kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise tugevdajana koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega, sh atasanaviiri ja sakvinaaviiriga (vt allpool lõik „Kahesuunalised ravimite koostoimed“).

Klaritromütsiini toime teiste ravimitega

CYP3A-põhised koostoimed

Teadaolevalt CYP3A inhibeeriva klaritromütsiini koosmanustamine ravimitega, mis peamiselt metaboliseeritakse CYP3A vahendusel, võib põhjustada ravimikontsentratsioonide 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 substraat ulatuslikult metaboliseeritakse selle ensüümi poolt. Patsientidel, kes samaaegselt saavad 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 isoensüümi vahendusel: alprasolaam, astemisool, karbamasepiin, tsilostasool, tsisapriid, tsüklosporiin, disopüramiid, ergot-alkaloidid, lovastatiin, metüülprednisoloon, midasolaam, omeprasool, suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan, vt lõik 4.4), atüüpilised antipsühhootikumid (nt kvetiapiin), pimosiid, kinidiin, rifabutiin, sildenafil, simvastatiin, siroliimus, takroliimus, terfenadiin, triasolaam ja vinblastiin; käesolev loetelu ei ole ammendav. Ravimid, mis toimivad tsütokroom P450 süsteemis sarnase mehhanismiga teiste isoensüümide vahendusel, on fenütoiin, teofülliin ja valproaat.

Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid (OSAK-id)

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

Antiarütmikumid

Turuletulekujärgselt on teatatud klaritromütsiini ja kinidiini või disopüramiidi samaaegsel kasutamisel tekkinud *torsade de pointes*'i juhtudest. Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel nende ravimitega tuleb jälgida elektrokardiogrammi QT-intervalli pikenemise suhtes ja kinidiini või disopüramiidi sisaldust seerumis.

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

Omeprasool

Tervetele täiskasvanutele manustati klaritromütsiini (500 mg iga 8 tunni järel) kombinatsioonis omeprasooliga (40 mg ööpäevas). Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel suurenesid omeprasooli plasma tasakaalukontsentratsioonid (C_{max}, AUC₀₋₂₄ 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, tadalafiil ja vardenafiil

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

Teofülliin, karbamasepiin

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

Tolterodiin

Tolterodiini esmane metabolismi rada on läbi tsütokroom P4502D6 isovormi (CYP2D6). Siiski on CYP2D6-vabas populatsiooni alamrühmas identifitseeritud metabolismi rada läbi CYP3A. Selles populatsiooni alamrühmas põhjustab CYP3A inhibeerimine märgatavalt kõrgemaid tolterodiini kontsentratsioone seerumis. CYP3A inhibiitorite olemasolul (nt klaritromütsiin) võib CYP2D6 halvasti metaboliseerival populatsioonil osutada vajalikuks tolterodiini annuste vähendamine.

Triasolobensodiasepiinid (nt alprasolaam, midasolaam, triasolaam)

Midasolaami koosmanustamisel klaritromütsiini tablettidega (500 mg kaks korda ööpäevas) suurenes midasolaami AUC 2,7 korda pärast midasolaami intravenooset manustamist ja 7 korda pärast suukaudset manustamist. Suukaudse midasolaami ja klaritromütsiini koosmanustamist peab vältima. Kui intravenooset midasolaami manustatakse koos klaritromütsiiniga, tuleb patsienti annuse kohandamiseks hoolikalt jälgida. Samasid 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 turuletulekujärgseid teateid ravimite koostoimetest ja toimetest kesknärvisüsteemile (KNS) (nt somnolentsus ja segasus). Soovitatav on patsientide jälgimine KNS farmakoloogiliste toimete suhtes.

Muud koostoimed

Aminoglükosiidid

Ettevaatus on soovitatav seoses klaritromütsiini samaaegse manustamisega koos teiste ototoksiliste ravimitega, eeskätt aminoglükosiididega (vt lõik 4.4).

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 (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Digoksiin

Digoksiin on arvatavalt väljavoolu transportija P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeerib klaritromütsiin Pgp. Kui klaritromütsiini manustatakse koos digoksiiniga, võib Pgp inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia digoksiini ekspositsiooni suurenemisele. Turuletulekujärgse järelevalve käigus on samuti teatatud digoksiini suurenenud seerumikontsentratsioonidest klaritromütsiini ja digoksiini samaaegselt saavatel patsientidel. Mõnedel patsientidel on avaldunud digoksiini toksilisuse kliinilised nähud, sh potentsiaalselt fataalsed arütmiaid. 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 dideoksüinosiiniga. See koostoime on ebatõenäoline, kui klaritromütsiini manustatakse intravenoosselt.

Fenütoiin ja valproaat

On esinenud spontaaneid või kirjanduses avaldatud teateid koostoimetest CYP3A inhibiitorite, sh klaritromütsiini ja ravimite vahel, mis teadaolevalt ei metaboliseeru CYP3A vahendusel (nt fenütoiin ja valproaat). Samaaegsel manustamisel klaritromütsiiniga on soovitatav määrata nende ravimite kontsentratsiooni seerumis. Teatatud on suurenenud kontsentratsioonidest seerumis.

Kahesuunalised ravimite koostoimed

Atasanaviir

Klaritromütsiin ja atasanaviir on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid ning on tõendeid kahesuunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja atasanaviiri (400 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamise tagajärjel suurenes klaritromütsiini ekspositsioon 2-kordselt, 14-OH-klaritromütsiini ekspositsioon vähenes 70% ning atasanaviiri AUC suurenes 28%. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse vähendamine vajalik. Mõõduka neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50% võrra. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens <30 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 75% võrra, kasutades sobivat klaritromütsiini ravimvormi. Klaritromütsiini suuremaid 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 plasmal. Klaritromütsiini koos verapamiiliga võtnud patsientidel 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 taset plasmas, samas kui itrakonasool võib suurendada klaritromütsiini taset plasmas. Itrakonasooli ja klaritromütsiini samaaegselt võtvaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida tugevnenud või pikenenud farmakoloogiliste toimete nähtude või sümptomite suhtes.

Sakvinaaviir

Klaritromütsiin ja sakvinaaviir on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid ning on 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 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 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. Sakvinaaviiri manustamisel koos ritonaviiriga peab arvestama ritonaviiri võimaliku toimega klaritromütsiinile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili 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 makroliidantibiootikumide teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8 alalõik b). Kliinilistes uuringutes puudusid nende seedetrakti kõrvaltoimete esinemissageduse olulised erinevused olemasoleva ja puuduva mükobakteriaalse infektsiooniga patsiendirühmas.

b. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Järgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul klaritromütsiini toimeainet kiirelt vabastavate tablettide, suukaudse suspensiooni

graanulite, süstelahuse pulbri, toimeainet prolongeeritult 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 $\geq 1/10$	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, erüsiipel
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, neutropeenia ⁴ , trombotsüteemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktoidne reaktsioon ¹ , ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon, angioödeem
Ainevahetus ja toitumishäired			Anoreksia, söögiisu vähenemine	
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus, närvilisus ³	Psühhootiline häire, segasusseisund, depersonalisatsioon, depressioon, desorientatsioon, hallutsinatsioon, ebatavalised unenäod, mania
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia, peavalu, maitsetundlikkuse häired	Teadvuse kadu ¹ , düskineesia ¹ , peeringlus, unisus ⁶ , treemor	Krambid, ageusia, parosmia, anosmia, paresteesia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo, kuulmiskahjustus, tinnitus	Kurtus
Südame häired			Südame seiskus ¹ , kodade fibrillatsioon ¹ , QT-intervalli pikenemine EKGs ⁷ , ekstrasüstolid ¹ , palpitatsioonid	<i>Torsade de pointes</i> ⁷ , ventrikulaarne tahhükardia ⁷ , ventrikulaarne fibrillatsioon
Vaskulaarsed häired		Vasodilatsioon ¹		Haemorraagia ⁸
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma ¹ , ninaverejooks ² , kopsuemboolia ¹	
Gastrointestinaalsed häired		Diarröa ⁹ , oksendamine, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu	Ösofagiit ¹ , gastroösofageaalne refluks haigus ² , gastriit, proktalgia ² , stomatiit, glossiit, kõhupuhitus ⁴ , kõhukinnisus, suukuivus, rõhatised, flatulents	Äge pankreatiit, keele värvuse muutus, hammaste värvuse muutus

Maksa ja sapiteede häired		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid	Kolestaas ⁴ , hepatiit ⁴ ,alaniin aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaat aminotransferaasi sisalduse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemise ⁴	Maksapuudulikkus ¹⁰ , hepatotsellulaarne ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, liighigistamine	Bulloosne dermatiit ¹ , pruuritus, urtikaaria, makulo-papulaarne lööve ³	Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵ , toksiline epidermise nekrolüüs ⁵ , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimlööve (DRESS), akne
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Lihasspasmid ³ , lihasskeletijäikus ¹ , mülgia ²	Rabdomüolüüs ^{2,11} , müopaatia
Neerude ja kuseteede häired			Kreatiini sisalduse suurenemine veres ¹ , urea sisalduse suurenemine veres ¹	Neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha flebiit ¹	Süstekoha valu ¹ , süstekoha põletik	Halb enesetunne ⁴ , palavik ³ , astenia, valu rindkeres ⁴ , külmavärinad ⁴ , väsimus ⁴	
Uuringud			Albumiin-globuliin suhte kõrvalekalded ¹ , alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres ⁴ , laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres ⁴	INR suurenemine ⁸ , protrombiinaja pikenemine ⁸ , 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

^{5,7,9,10} Vt lõik a)

^{6,8,11} Vt lõik c)

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mõnede rabdomüolüüsi teadete puhul oli klaritromütsiini manustatud koos statiinide, fibraatide, kolhitsiini või allopurinooliga (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 erigrupid: Kõrvaltoimed nõrgenenud immuunsusega patsientidel (vt lõik e).

c. 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

Nõrgenenud immuunsusega patsiendid

AIDS-i korral ja teiste 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 koguannusega 1000 mg või 2000 mg, olid kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed: iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse muutused, 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 ligikaudu 2%...3% neist patsientidest, kes said 1000 mg või 2000 mg klaritromütsiini ööpäevas, tõsise kõrvalekaldega tõusnud SGOT ja SGPT väärtused ja ebanormaalselt madalad leukotsüütide ja trombotsüütide väärtused. Väiksemal osal patsientidest neis kahes annuserühmas olid tõusnud ka vere urea lämmastiku tasemed. Patsientidel, kelle ööpäevane annus oli 4000 mg, täheldati veidi suuremat väärtuste kõrvalekallete esinemissagedust kõigi parameetrite, välja arvatud valgete vereliblede arvu suhtes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Teated näitavad, et klaritromütsiini suurte koguste sissevõtmisel võib oodata seedetrakti sümptomeid. Üks patsient, kelle anamneesis esines bipolaarne meeleoluhäire, võttis sisse 8 g 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. Tema toime on sarnane, seondudes 50s ribosomaalse alaühikuga ja pärssides valgusünteesi tundlikes bakterites. *In vitro* tingimustes on klaritromütsiin näidanud suurepäraselt toimet nii bakterite standardtüvede kui ka kliiniliste isolaatide suhtes. Klaritromütsiinil on tugev toime väga erinevatesse aeroobsetesse ja anaeroobsetesse Gram-positiivsetesse ja Gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse. Klaritromütsiini MIK-id on üldjuhul kaks korda väiksemad kui erütromütsiinil.

Klaritromütsiini esmasel maksapassaažil tekkiv metaboliit 14-hüdroksüklaritromütsiin omab samuti antibakteriaalsed aktiivsust. Selle metaboliidi MIK on enamike mikroorganismide suhtes sama suur või 2 korda suurem kui klaritromütsiini oma, kuid *H. influenzae* suhtes on 14-hüdroksüklaritromütsiin 2 korda aktiivsem. Klaritromütsiinil on tugev bakteritsiidne toime väga erinevatesse bakteritüvedesse.

Tavaliselt toimib klaritromütsiin *in vivo* järgmistesse mikroorganismidesse. Palun vt allpoololevat MIK murdepunktide tabelit.

Grampositiivsed bakterid: *Staphylococcus aureus* (metitsilliin-tundlik); *Streptococcus pyogenes* (A-grupi beetahemolüütilised streptokokid); alfa-hemolüütilised streptokokid (*viridans*-grupp); *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*.

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

Teised patogeendid: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Chlamydia pneumoniae*.

Anaeroobid: Makroliididele tundlik *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Klaritromütsiin toimib bakteritsiidsetel paljudesse erinevatesse bakteritüvedesse. Nende patogeenide hulka kuuluvad *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* and *Campylobacter species*.

Klaritromütsiini toime *H. pylori*’sse on tugevam neutraalse pH korral kui happelise korral. *H. pylori* on seotud peptiliste haavanditega, sh mao- ja kaksteistsõrmiku haavanditega, mille korral vastavalt ligikaudu 95% ja 80% patsientidest on patogeeni infiltratsioon. Samuti on *H. pylori* peamine mõjur mao- ja kaksteistsõrmiku haavandite taastekkes nendel patsientidel. Klaritromütsiini on kasutatud väikesel hulgal patsientidel teistes raviskeemides. Võimalikke farmakokineetilisi koostoimeid ei ole veel täielikult uuritud. Need raviskeemid on: klaritromütsiin pluss tinidasool ja omeprasool; klaritromütsiin pluss tetratsükliin, vismutsubsalitsülaat ja ranitidiin; klaritromütsiin pluss ainult ranitidiin. Kliinilised uuringud, kus *H. pylori* eradikatsiooniks kasutati erinevaid raviskeeme, on näidanud et *H. pylori* eradikatsioon hoiab ära haavandi taastekke.

Murdepunktid

EUCAST’i (Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee) poolt on kindlaks määratud järgmised klaritromütsiini murdepunktid, mis eraldavad tundlikke patogeene resistentsetest:

Murdepunktid (MIK, µg/ml)		
Mikroorganism	Tundlik (≤)	Resistentne (>)
<i>Streptococcus</i> spp.	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus</i> spp.	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Klaritromütsiini kasutatakse <i>H. pylori</i> eradikatsiooniks; minimalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK) on ≤0,25 µg/ml, mille on kehtestanud tundlikkuse piirina Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituut (CLSI).		

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imendub klaritromütsiin seedetraktist kiiresti ja hästi. Esmasel maksapassaažil moodustub antimikroobset aktiivsust omav metaboliit 14-hüdroksüklaritromütsiin. Klaritromütsiini võib võtta söögiaegadest sõltumata, sest toit ei mõjuta ravimi biosaadavust. Toit aeglustab vähesel määral klaritromütsiini imendumist ja 14-hüdroksümetaboliidi moodustumist.

Klaritromütsiini farmakokineetika ei ole lineaarne, kuid püsikontsentratsioon saabub 2 ravipäeva jooksul. 250 mg manustamisel kaks korda päevas eritub uriiniga 15...20% ravimist muutumatu kujul; 500 mg manustamisel kaks korda päevas suureneb uriiniga erituva ravimi kogus (ligikaudu 36%-ni). Põhimetaboliit uriinis on 14-hüdroksüklaritromütsiin, mis moodustab 10...15% annusest. Enamus ülejäänud annusest (5...10%) eritub väljaheitega, peamiselt sapi kaudu.

Klaritromütsiini plasmakontsentratsioon suureneb, kui 500 mg manustatakse kolm korda päevas kahe korra asemel.

Klaritromütsiini sisaldus kudedes on mitu korda kõrgem kui tsirkuleerivas plasmas, suuremat sisaldust on leitud kurgumandlites ja kopsukoos. Terapeutilise kontsentratsiooni puhul on 80% ravimist seondunud plasmavalkudega.

Ravim tungib läbi maolimaskesta: Klaritromütsiini sisaldus maokoes ja limaskestas on kõrgem kui klaritromütsiini kasutatakse koos omeprasooliga, võrreldes klaritromütsiini kasutamisega ainuravimina.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirte ja rottide akuutsetes uuringutes oli keskmine letaalne annus suurem kui patsientide raviks soovitatavad annused (5g/kg).

Korduvannuse uuringutes oli klaritromütsiini toksilisus seotud annuse, ravi kestuse ja loomaliigiga.

Koerad olid tundlikumad kui primaadid või rotid. Peamised kliinilised nähud toksiliste annuste manustamisel olid oksendamine, nõrkus, vähenenud toidu tarbimine ja kehakaalu langus, salivatsioon, dehüdratsioon ja hüperaktiivsus.

Kõigil loomaliikidel on toksiliste annuste korral põhiliseks sihtorganiks maks. Hepatotoksilisust määratleti varajase maksaensüümide aktiivsuse tõusuna. Ravimi manustamise katkestamise tulemusel taastus normaalne seisund või oli positiivne pööre selles suunas. Teised, väiksema haaratusega koed olid magu, harknääre ja teised lümfoidsed koed ning neerud. Raviannuste sarnaste annuste juures esines silma sidekesta injektsiooni ja lakrimatsiooni ainult koertel. Ülisuure annuse juures - 400 mg/kg/päevas - tekkis mõnel koeral ja ahvil sarvkesta läbipaistmatus ja/või ödeem. Teratogeensuse uuringutes rottidel (Wistar (p.o.) ja Sprague-Dawley (p.o. ja i.v.)), Uus-Meremaa valgetel küülikutel ja makaakidel ei täheldatud klaritromütsiini teratogeenset toimet.

Kuid sarnane lisauuring Sprague-Dawley rottidega näitas kardiovaskulaarsete kõrvalekallete vähest (6%) esinemist, mis tõenäoliselt on seotud geneetilise muutuse spontaanse ekspressiooniga. Kaks hiirtega teostatud uuringut näitasid erineva sagedusega (3...30%) suulahelõhe esinemist ja ahvidel kirjeldati spontaanseid aborte, kuid seda ainult emasloomale selgelt toksiliste annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kroskarmelloos,
mikrokristalliline tselluloos,
ränidioksiid,
povidoon,
stearhape,
magneesiumstearaat,
talk,
hüpromelloos,
propüleenglükool,
sorbitaanoleaat,

vanilli maitselisand,
kinoliinkollane (E104),
titaandioksiid (E171),
hüdrosüpropüültselluloos
sorbhape.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

250 mg tabletid, 12, 14 või 20 tk pakendis
500 mg tabletid, 12, 14, 20 või 98 tk pakendis.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Küpros.

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Klerimed 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid: 514006
Klerimed 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid: 514106

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

18.05.2006/3.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2021