

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klabax, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 500 mg klaritromütsiini.

INN. *Clarithromycinum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

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

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Klaritromütsiin on näidustatud täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele.

Klaritromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid:

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

**Kliiniliselt oluline toimespekter.** *Bordetella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae* (esineb 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*.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed*

Tavaline soovitatav klaritromütsiini annus täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele on 250 mg kaks korda ööpäevas. Raskemate infektsioonide korral võib annust suurendada 500 mg-ni kaks korda ööpäevas. Tavaline ravi kestus on 5...14 päeva, v.a olmetekkese pneumoonia ja sinusiidi ravi, mis kestab 6...14 päeva.

##### Mükobakteriaalsete infektsioonidega patsiendid

Soovitatav annus mükobakteriaalse infektsiooniga täiskasvanutele on 500 mg kaks korda ööpäevas.

Dissemineerunud MAC (*Mycobacterium avium complex*) infektsiooni ravi AIDSiga patsientidel tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist ja bakterioloogilist kasu. Klaritromütsiini tuleb kasutada koos teiste antimükobakteriaalsete ravimitega.

Mittetuberkuloosete mükobakteriaalsete infektsioonide ravi tuleb jätkata vastavalt arsti otsusele.

Soovitav klaritromütsiini annus MAC (*Mycobacterium avium complex*) infektsiooni profülaktikaks täiskasvanutele on 500 mg kaks kord ööpäevas.

#### H.pylori eradikatsioon kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel (täiskasvanud)

Kolmikravi (7...14 päeva)

Üks Klabax 500 mg õhukese polümeerikattega tablett kaks korda ööpäevas koos 30 mg lansoprasooliga kaks korda ööpäevas ja 1000 mg amoksitsilliiniga kaks korda ööpäevas 7...14 päeva jooksul.

Kolmikravi (7 päeva)

Üks Klabax 500 mg õhukese polümeerikattega tablett kaks korda ööpäevas ja 30 mg lansoprasooli kaks korda ööpäevas koos 400 mg metronidasooliga kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul.

Kolmikravi (7 päeva)

Üks Klabax 500 mg õhukese polümeerikattega tablett kaks korda ööpäevas ja 40 mg omeprasooli üks kord ööpäevas koos 1000 mg amoksitsilliiniga kaks korda ööpäevas või 400 mg metronidasooliga kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul.

Kolmikravi (10 päeva)

Üks Klabax 500 mg õhukese polümeerikattega tablett kaks korda ööpäevas antakse koos 20 mg omeprasooliga kaks korda ööpäevas ja 1000 mg amoksitsilliiniga kaks korda ööpäevas 10 päeva jooksul.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel, kellel on kreatiini kliirens alla 30 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada poole võrra, st 250 mg-ni üks kord ööpäevas või raskemate infektsioonide korral 250 mg-ni kaks korda ööpäevas. Nendel patsientidel ei tohi ravi kesta kauem kui 14 päeva.

#### Lapsed (alla 12-aastased)

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

#### Eakad

Eakatel on annustamine samasugune nagu täiskasvanutel.

Klaritromütsiini võib anda sõltumata toidukordadest, kuna toit ei mõjuta ravimi biosaadavust.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

Klaritromütsiini ja tungaltera alkaloidide (nt ergotamiini või dihidroergotamiini) samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada ergotamiini mürgistust (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini ja lomitapiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

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

Vastunäidustatud on klaritromütsiini samaaegne kasutamine koos järgmiste toimeainetega: astemisool, tsisapriid, domperidoon, pimosiid ja terfenadiin, sest see võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ning südame rütmihäireid, sh ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste fibrillatsioon ja *torsade de pointes* (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

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

Vastunäidustatud on klaritromütsiini samaaegne manustamine koos tikagreloori või ranolasiiniga.

Klaritromütsiini ei tohi kasutada koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (statiinid), mis metaboliseeritakse suurel määral CYP3A4 poolt (lovastatiin või simvastatiin), kuna esineb müopaatia, sh rabdomüolüüsi suurenenud tekkerisk (vt lõik 4.4).

Nagu ka teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite puhul, ei tohi klaritromütsiini kasutada patsientidel, kes võtavad kolhitsiini (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

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

Klaritromütsiini ei tohi kasutada patsientidel, kellel on raske maksapuudulikkus kombinatsioonis neerukahjustusega.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Mis tahes antibakteriaalse ravi, sh klaritromütsiini kasutamine *Helicobacter pylori* infektsiooni raviks võib põhjustada ravimiresistentsete mikroorganismide teket.

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

Pikaajaline klaritromütsiini kasutamine võib sarnaselt teiste antibiootikumidega põhjustada mittetundlike bakterite ja seente arengut. Superinfektsiooni korral tuleb alustada sobivat ravi.

Klaritromütsiin metaboliseerub peamiselt maksa kaudu. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik klaritromütsiini kasutamisel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Samuti tuleb rakendada ettevaatust klaritromütsiini manustamisel mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidele. Klaritromütsiini kasutamisel on teatatud maksafunktsiooni kahjustusest, sealhulgas maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest ning hepatotsellulaarsest ja/või kolestaatilisest hepatiidist koos ikterusega või ilma. Need maksafunktsiooni häired võivad olla rasked ja on üldiselt pöörduvad. Mõnel juhul on teatatud surmaga lõppenud maksapuudulikkusest, mis üldiselt olid seotud olemasoleva tõsise põhihaiguse ja/või samaaegsete ravimite kasutamisega. Patsiente tuleb teavitada, et nad lõpetaksid ravi ja pöörduksid oma arsti poole, kui neil tekivad maksahaiguse sümptomid, nt isutus, kollasus, tume uriin, kihelus või hellus kõhus.

Peaaegu kõigi antibiootikumide (sh makroliidide) puhul on teatatud pseudomembranoosest koliidist, mis võib ulatuda raskuselt kergest kuni eluohtlikuni. Peaaegu kõigi antibiootikumide (sh klaritromütsiin) kasutamisel on teatatud *Clostridium difficile*'ga seotud kõhulahtisusest (CDAD), mis võib raskusastmelt ulatuda kergest kõhulahtisusest surmaga lõppeva koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega muudab käärsoole normaalset mikrofloorat, mis võib viia *Clostridium difficile* ülekasvuni. Kõigil patsientidel, kellel tekib pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus, tuleb arvestada võimaliku CDAD-ga. Vajalik on hoolikas meditsiiniline anamnees, sest CDAD tekkest on teatatud isegi rohkem kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ravimite manustamist.

### Kolhitsiin

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

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

### Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Makroliidide (sealhulgas klaritromütsiiniga) ravimisel on täheldatud QT-intervalli pikenemist, peegeldades mõju südame repolarisatsioonile, mis tekitab südame rütmihäire ja *torsade de pointes*'i tekkimise ohtu (vt lõik 4.8). QT-intervalli pikenemise ja ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsade de pointes*) suurenenud riski tõttu on klaritromütsiini kasutamine vastunäidustatud patsientidel, kes võtavad astemisooli, tsisapriidi, domperidooni, pimosiidi ja terfenadiini; hüpokaleemiaga patsientidel; ja patsientidel, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemine või ventrikulaarne südame rütmihäire (vt lõik 4.3).

Peale selle tuleb klaritromütsiini kasutada ettevaatusega järgmistel juhtudel.

- Patsiendid, kellel on pärgarteri haigus, raske südamepuudulikkus, juhtehäired või kliiniliselt oluline bradükardia.
- Patsiendid, kes võtavad muid teadaolevalt QT-intervalli pikenemist põhjustavaid ravimeid, mis ei ole vastunäidustatud.

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

### Pneumoonia

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

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

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

Raskete ägedate ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaksia), raskete naha kõrvaltoimete (nt ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP)), Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ning ravimist tingitud, koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega esineva lööbe (DRESS) puhul tuleb klaritromütsiiniga ravi otsekohe lõpetada ja alustada kiiresti sobivat ravi.

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

Tähelepanelik tuleb olla ka võimaliku klaritromütsiini ja teiste makroliidantibiootikumide, samuti linkomütsiini ja klindamütsiini ristuva resistentsuse suhtes.

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

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

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

#### Suukaudsed hüpopglükeemilised ained/insuliin

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

#### Suukaudsed antikoagulandid

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

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab on põhimõtteliselt naatriumivaba.

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

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

#### Tsisapriid, pimosiid, domperidoon, astemisool ja terfenadiin

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

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

#### Tungaltera alkaloidid

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

#### Suukaudne midasolaam

Suukaudse midasolaami manustamisel koos klaritromütsiiniga (500 mg kaks korda ööpäevas) suurenes midasolaami kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 7 korda. 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 need statiinid metaboliseeritakse CYP3A4 poolt ja samaaegne ravi klaritromütsiiniga suurendab nende ainete kontsentratsiooni plasmas, mis omakorda suurendab müopaatia tekkeriski, sh rabdomüolüüsi tekkeriski. On teatatud rabdomüolüüsist patsientidel, kes võtsid neid ravimeid samaaegselt. Kui ravi klaritromütsiiniga ei ole võimalik vältida, tuleb ravi ajaks peatada lovastatiini või simvastatiini kasutamine.

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

### Lomitapiid

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

### **Teiste ravimite toime klaritromütsiinile**

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

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

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

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

### Etraviriin

Etraviriini toimel ekspositsioon klaritromütsiinile vähenes, kuid aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioon organismis suurenes. Kuna 14-OH-klaritromütsiini aktiivsus *Mycobacterium aviumi* kompleksi (MAC) suhtes on vähenenud, võib see mõjutada üldist toimet selle patogeeni suhtes. Seetõttu tuleks MAC ravides kaaluda klaritromütsiini asemel alternatiivset ravi.

### Flukonasool

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

### Ritonaviir

Farmakokineetiline uuring näitas, et samaaegne 200 mg ritonaviiri iga 8 tunni järel ja 500 mg klaritromütsiini iga 12 tunni järel manustamine põhjustas klaritromütsiini metabolismi märkimisväärselt 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 kohandamistega:

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

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

## **Klaritromütsiini toime teistele ravimitele**

### CYP3A-põhised koostoimed

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

Klaritromütsiini kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kes saavad CYP3A substraate astemisooli, tsisapriidi, domperidooni, pimosiidi ja ferfenadiini QT-intervalli pikendamise ja südame rütmihäirete, sealhulgas ventrikulaarse tahhükardia, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*'i riski tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Klaritromütsiini kasutamine on vastunäidustatud ka tungaltera alkaloidide, suukaudse midasolaami, peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (nt lovastatiin ja simvastatiin), kolhitsiini, tikagreloori ja ranolasiiniga (vt lõik 4.3).

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

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

Järgmised ravimid või ravimirühmad metaboliseeritakse teadaolevalt või arvatavalt sama CYP3A isoensüümi vahendusel (kuid see loetelu ei ole täielik): alprasolaam, karbamasepiin, tsilostasool, tsüklosporiin, disopüramiid, ibrutiniib, metüülprednisoloon, midasolaam (intravenoosselt), omeprasool, suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan), 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.

### 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 pikendamist. Klaritromütsiini ravi ajal tuleb jälgida kinidiini ja disopüramiidi taset seerumis.

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

### Suukaudsed hüpotükeemilised ained/insuliin

Teatud hüpotükeemilised ravimid nagu nateglioniid ja repaglioniid võivad põhjustada CYP3A inhibeeriva klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel hüpotükeemiat. Soovitatakse glükoositaseme hoolikas jälgimine.

### Omeprasool

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

#### Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil

Kõik need fosfodiesteri inhiibitorid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A vahendusel ja klaritromütsiini samaaegne manustamine võib CYP3A inhibeerida. Klaritromütsiini manustamine koos sildenafili, tadalafili või vardenafiiliga võib tõenäoliselt põhjustada fosfodiesteri inhiibitori suurenenud ekspositsiooni. Sildenafili, tadalafili 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 manustatakse koos klaritromütsiiniga. Võib kaaluda annuse vähendamist.

#### Tolterodiin

Tolterodiini esmane metabolismi rada on tsütokroom P450 2D6 isovormi (CYP2D6) kaudu. Siiski on CYP2D6-vabas populatsiooni alamrühmas identifitseeritud metabolismi rada CYP3A kaudu. Selles populatsiooni alamrühmas põhjustab CYP3A inhibeerimine märgatavalt kõrgemaid tolterodiini kontsentratsioone seerumis. CYP3A inhiibitorite, 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.

Samu ettevaatusabinõusid tuleb rakendada ka teistele bensodiasepiinidele, mis metaboliseeruvad CYP3A vahendusel, sh triasolaam ja alprasolaam. Bensodiasepiinide korral, mille eliminatsioon ei sõltu CYP3A-st (temasepaam, nitrasepaam, lorasepaam), ei ole kliiniliselt olulised koostoimed klaritromütsiiniga tõenäolised.

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

#### Otseste 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).

### **Teised ravimite koostoimed**

#### Hüdroksüklorokviin ja klorokviin

Klaritromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid, mis võivad põhjustada südame rütmihäireid, nt hüdroksüklorokviin ja klorokviin.

#### Kolhitsiin

Kolhitsiin on CYP3A ja väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeerivad klaritromütsiin ja teised makroliidid CYP3A ja Pgp. Klaritromütsiini ja kolhitsiini



samaaegsel manustamisel võib Pgp-i ja/või CYP3A inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia kolhitsiini suurenenud ekspositsioonini (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Digoksiin

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

#### Zidovudiin

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

#### Fenütoin ja valproaat

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

### **Koostoimed klaritromütsiini ja teiste ravimite vahel**

#### Atasanaviir

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

#### Kaltsiumikanali blokaatorid

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

#### Itrakonasool

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

#### Sakvinaaviir

Klaritromütsiin ja sakvinaaviir on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, ning esineb tõendeid kahe-suunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja sakvinaaviiri (pehmed želatiinkapslid, 1200 mg kolm korda ööpäevas) samaaegne manustamine 12 tervele vabatahtlikule põhjustas vastavalt 177% ja 187% kõrgemad tasakaaluseisundi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) väärtused kui sakvinaaviiri manustamisel üksinda. Klaritromütsiini AUC ja  $C_{max}$  väärtused olid ligikaudu 40% kõrgemad kui klaritromütsiini manustamisel üksinda. Kahe ravimi samaaegsel manustamisel piiratud aja jooksul uuritud annustes/ravimvormides ei ole annuse kohandamine vajalik. Vaatlusandmed ravimite koostoimete uuringutest, kus ravimvormina kasutati pehmet želatiinkapslit, ei pruugi olla ülekantavad sakvinaaviiri kasutamisel tulenevatele toimetele, kasutades kõva želatiinkapsli ravimvormi. Vaatlusandmed ainult sakvinaaviiriga teostatud ravimite koostoimete uuringutest ei pruugi olla ülekantavad kõrvaltoimetele, mida on täheldatud sakvinaaviir-/ritonaviirravi korral. Kui sakvinaaviiri manustatakse koos ritonaviiriga, peab arvestama ritonaviiri võimaliku toimega klaritromütsiinile. (Vt ülal – Ritonaviir).

#### **4.6 Fertiilus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Klaritromütsiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsete ja kliinilise kogemuse käigus saadud tulemuste põhjal ei saa välistada kõrvaltoimete võimalust embrüo/loote 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 kasutamine raseduse ajal soovitatav ilma kasu ja riski hoolika kaalumiseteta.

##### Imetamine

Klaritromütsiini ohutus rinnaga toitmise ajal imikule ei ole tõestatud. Klaritromütsiin eritub väikeses koguses inimese rinnapiima. Hinnanguliselt satub ainult rinnapiimatoidul oleva imiku organismi ligikaudu 1,7% emale kehakaalu järgi määratud klaritromütsiini annusest.

##### Fertiilsus

Rottide fertiilsusuuringutes ei ole kahjulikku toimet täheldatud (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedamad ja harilikumad klaritromütsiinravi kõrvaltoimed nii täiskasvanutel kui lastel on kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja maitsetundlikkuse muutused. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja on vastavuses makroliidantibiootikumide teadaoleva ohutusprofiiliga.

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

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

Kõrvaltoimed, mille põhjuslikku seost klaritromütsiiniga peeti vähemalt võimalikuks, on esitatud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage

( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja teadmata (kõrvaltoimed, millest on teatatud turuletulekujärgselt; esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Sage <math>\geq 1/100</math> kuni <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Aeg-ajalt <math>\geq 1/1000</math> kuni <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Teadmata* (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid			Tselluliit <sup>1</sup> , kandidiaas, gastroenteriit <sup>2</sup> , infektsioon <sup>3</sup> , vaginaalne infektsioon	Pseudomembranoosne koliit, erüüipel
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, neutropeenia <sup>4</sup> , trombotsüteemia <sup>3</sup> , eosinofiilia <sup>4</sup>	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired <sup>5</sup>			Anafülaktoidne reaktsioon <sup>1</sup> , ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon, angioödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isutus, vähenenud söögiisu	
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus, närvilisus <sup>3</sup> , närvivapustus <sup>3</sup>	Psühhootiline häire, segasusseisund, depersonalisatsioon, depressioon, desorienteeritus, hallutsinatsioon, ebatavalised unenäod, mania
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia, peavalu	Teadvuse kaotus <sup>1</sup> , düskineesia <sup>1</sup> , peeringlus, unisus, värinad	Krambid, ageusia, parosmia, anosmia, paresteesia
Kõrva ja labürindi häired			Peapööritus, kuulmiskahjustus, tinnitus	Kurtus
Südame häired			Südameseiskus <sup>1</sup> , kodade fibrillatsioon <sup>1</sup> , elektro-kardiogrammil QT-intervalli pikenedamine, ekstrasüstolid <sup>1</sup> , palpitatsioonid	<i>Torsade de pointes</i> , ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne fibrillatsioon
Vaskulaarsed häired		Vasodilatatsioon <sup>1</sup>		Verejooks
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma <sup>1</sup> , ninaverejooks <sup>2</sup> , kopsuemboolia <sup>1</sup>	
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus, oksendamine,	Ösofagiit <sup>1</sup> , gastroösofageaalne	Äge pankreatiit, keele värvuse muutus,

		düspepsia, iiveldus, kõhuvalu	reflukshaigus <sup>2</sup> , gastriit, proktalgia <sup>2</sup> , stomatiit, glossiit, kõhupuhitus <sup>4</sup> , kõhukinnisus, suu kuivus, röhitsus, flatulents	hammaste värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired		Maksa-funktsiooni analüüside kõrvalekalded	Kolestaas <sup>4</sup> , hepatiit <sup>4</sup> ,alaniin-aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi sisalduse suurenemine, gammaglutamüül-transferaasi sisalduse suurenemine <sup>4</sup>	Maksapuudulikkus, hepatotsellulaarne ikterus
Naha ja nahaaluskoe häired		Lööve, liighigistamine	Bulloosne dermatiit <sup>1</sup> , kihelus, urtikaaria, makulopapuloosne lööve <sup>3</sup>	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimlööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), akne, rasked naha kõrvaltoimed (nt äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)).
Lihaste, luustiku ja sidekoe häired			Lihasspasmid <sup>3</sup> , lihas-skeleti jäikus <sup>1</sup> , lihasvalu <sup>2</sup>	Rabdomüolüüs <sup>2,**</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	Süstekoha flebiit <sup>1</sup>	Valu süstekohal <sup>1</sup> , põletik süstekohal <sup>1</sup>	Halb enesetunne <sup>4</sup> , püreeksia <sup>3</sup> , asteenia, valu rinnus <sup>4</sup> , külmavärinad <sup>4</sup> , väsimus <sup>4</sup>	
Uuringud			Albumiini-globuliini suhte kõrvalekalded <sup>1</sup> , alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres <sup>4</sup> , Laktaatdehüdrgenaasi sisalduse suurenemine veres <sup>4</sup>	INR suurenemine, protrombiini aja pikenemine, uriini värvuse muutused

<sup>1</sup> Kõrvaltoimetest teatati ainult süstelahuse pulbri ravimvormi puhul

<sup>2</sup> Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet modifitseeritud 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

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

*\*\* Mõnel rabdomüolüüsist teatatud juhul manustati klaritromütsiini samaaegselt teiste ravimitega, mis teadaolevalt on seotud rabdomüolüüsiga (nt statiinid, fibraadid, kolhitsiin või allopurinool).*

Eeldatakse, et kõrvaltoimete esinemissagedus, tüübid ja raskusaste on lastel sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

#### *Immunosupressiooniga patsiendid*

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

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks täiskasvanud patsientidel, kes said ööpäevaseid koguannuseid 1000 mg ja 2000 mg klaritromütsiini, olid iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse häired, kõhuvalu, kõhulahtisus, lööve, kõhupuhitus, peavalu, kõhukinnisus, kuulmishäired, seerumi glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaasi (SGOT) ja seerumi glutamaat-püruvaadi transaminaasi (SGPT) tõus. Vähesel määral lisaks esinevad kõrvaltoimed olid düspnoe, unetus ja suukuivus.

Nendel immunosupressiooniga patsientidel hinnati laboratoorsete analüüside tulemusi spetsiaalse testiga, analüüsides neid väärtusi väljaspool tõsise kõrvalekalde taset (st äärmiselt kõrge või madal piir). Nende kriteeriumide alusel esines ligikaudu 2% kuni 3% sellistest patsientidest, kes said ööpäevas 1000 mg klaritromütsiini, tõsiseid SGOT ja SGPT väärtuste kõrvalekaldeid ning valgevereliblede ja vereliistakute ebanormaalselt madalaid väärtusi. Väiksemal osal patsientidel nendes annustamisrühmades olid tõusnud ka vere urea sisaldus veres.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Teadete alusel võib oodata, et klaritromütsiini suurte annuste sissevõtmisel tekivad seedetrakti sümptomid. Ühel patsiendil, kellel oli anamneesis bipolaarne meeleoluhäire, ilmnesid 8 mg klaritromütsiini sissevõtmisel vaimsed häired, paranoiline käitumine, hüpokaleemia ja hüpokseemia.

### Ravi

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Klaritromütsiin on poolsünteetiline 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. Klaritromütsiinil on tugev toime väga erinevatesse aeroobsetesse ja anaeroobsetesse Gram-positiivsetesse ja Gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse. Üldiselt on klaritromütsiini minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIC) kaks korda madalamad kui erütromütsiinil.

Klaritromütsiini esmasel maksapassaažil tekkinud 14-hüdroksümetaboliit 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-hüdroksümetaboliit 2 korda aktiivsem.

*In vitro* andmed näitavad, et *Enterobacteriaceae*, *pseudomonas* liigid ja teised Gram-negatiivsed bakterid, mis ei fermenteerivad 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>Staphylococcus</i> liigid <sup>1</sup>	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Streptococcus</i> liigid <sup>1</sup> (grupid A, B, C ja G)	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Vähesel arvul haavandtõvega patsientidel on klaritromütsiini kasutatud ka muudes raviskeemides. Võimalikke kineetilisi koostoimeid ei ole põhjalikult uuritud. Need raviskeemid hõlmavad: klaritromütsiini, tinidasooli ja omeprasooli; klaritromütsiini, tetratsükliini, vismutsubsalitsülaati ja ranitidiini; ainult klaritromütsiini ja ranitidiini.

Erinevates *H. pylori* eradiktsiooniskeemide kliinilistes uuringutes on näidatud, et *H. pylori* eradiktsioon hoiab ära haavandtõve ägenemise.

### Imendumine

Suukaudsel klaritromütsiini tablettide manustamisel imendub klaritromütsiin mao-sooletraktist kiiresti ja hästi.

### Jaotumine, biotransformatsioon, eritumine

Metabolismi algetapil moodustub antimikroobset aktiivsust omav 14-hüdroksükларitromütsiin. Klaritromütsiini võib kasutada sõltumatult toidust, kuna toit ei mõjuta klaritromütsiini tablettide biosaadavuse ulatust. Toit pikendab vähesel määral klaritromütsiini imendumise algust ja 14-hüdroksümetaboliidi moodustumist. Klaritromütsiini farmakokineetika ei ole lineaarne, siiski saavutatakse tasakaalukontsentratsioonid 2 ravipäeva jooksul. Annuse 250 mg 2 korda päevas manustamisel eritub 15...20% ravimist muutumatul kujul uriiniga. Annuse 500 mg 2 korda päevas manustamisel eritub uriiniga rohkem ravimit (ligikaudu 36%).

14-hüdroksükларitromütsiin on peamine uriinis määratud metaboliit ning moodustab 10...15% manustatud annusest. Ülejäänud osa annusest eritatakse valdavalt väljaheitega, peamiselt sapi kaudu. Väljaheites on tuvastatav 5...10 % klaritromütsiini annusest.

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

Klaritromütsiini kontsentratsioon kudedes ületab mitmekordselt ravimi kontsentratsiooni plasmas. Kõrged kontsentratsioonid on mõõdetud mandli- ja kopsukoos. Raviannuses kasutamisel seondub 80% klaritromütsiinist vereplasma valkudega.

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

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

### *Ägeda, subkroonilise ja korduvtoksilisuse uuringud*

Uuringud suu kaudu manustatava klaritromütsiiniga on läbi viidud hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel. Manustamise kestus varieerus ühekordsest suukaudsest annusest kuni korduva suukaudse manustamiseni 6 järjestikuse kuu jooksul.

Hiirte ja rottide ägeda toksilisuse uuringutes suri pärast annuse 5 g/kg sondiga manustamist üks rott, kuid mitte ükski hiir. Keskmise surmav annus oli suurem kui suurim võimalik manustamise annus (5 g/kg).

Klaritromütsiin ei avaldanud kahjulikke toimeid primaatidel, kes said 100 mg/kg ööpäevas 14 järjestikusel päeval või 35 mg/kg ööpäevas 1 kuu jooksul. Sarnaselt ei täheldatud kahjulikke toimeid rottidel 1 kuu jooksul annuse 75 mg/kg/ööpäevas, 3 kuu jooksul annuse 35 mg/kg/ööpäevas või 6 kuu jooksul annuse 8 mg/kg/ööpäevas manustamisel. Koerad olid klaritromütsiini suhtes tundlikumad, taludes ilma kahjulike toimeteta 14 päeva jooksul 50 mg/kg/ööpäevas, 1 ja 3 kuu jooksul 10 mg/kg/ööpäevas ja 6 kuud 4 mg/kg/ööpäevas.

Nendes ülalkirjeldatud uuringutes olid toksiliste annuste peamised kliinilised tunnused oksendamine, nõrkus, vähenenud toidutarbimine ja kehakaalu tõus, süljeeritus, dehüdratsioon ja hüperaktiivsus. Kaks kümnest ahvist, kes said 28 päeva jooksul 400 mg/kg/ööpäevas, surid 8. ravipäeval. Mõned ellujäänud ahvid väljutasid üksikutel kordadel kollaseks värvunud väljaheiteid. Kõigil loomaliikidel on toksiliste annuste korral põhiline sihtorgan maks. Kõigi liikide hepatotoksilisuse areng oli tuvastatav aluselise fosfataasi,alaniini ja aspartaataminotransferaasi, gamma-glutamüültransferaasi ja/või laktaatdehüdrogenaasi seerumikontsentratsioonide varajase tõusuga. Ravimi katkestamisel üldjuhul need näitajad taastusid normaalse kontsentratsioonini või selle suunas.

Muud koed, mida erinevates uuringutes harvemini mõjutati, olid magu, harknääre ja teised lümfoidsed koed ning neerud. Raviannustega sarnaste annuste manustamisel esines silma sidekesta injektsiooni ja lakrimatsiooni ainult koertel. Ülisuure annuse juures (400 mg/kg/ööpäevas) tekkis mõnel koeral ja ahvil sarvkesta läbipaistmatus ja/või ödeem.

#### *Fertiilsus, reproduktiivsus ja teratogeensus*

Fertiilsus- ja reproduktiivsusuurinud isaste ja emaste rottidega on näidanud, et ööpäevane annus 150...160 mg/kg/ööpäevas ei põhjusta kahjulikke toimeid innatsüklile, fertiilsusele, viljastumisele ning järglaste arvule ja elujõulisusele. Kahes teratogeensusuuringus rottidel (Wistar (p.o.) ja Sprague-Dawley (p.o. ja i.v.)), ühes uuringus Uus-Meremaa valgetel küülikutel ja ühes uuringus makaakidel ei täheldatud klaritromütsiini teratogeenset toimet. Ainult ühes lisauuringus Sprague-Dawley rottidega sarnaste annuste ja põhimõtteliselt sarnaste tingimuste korral esines kardiovaskulaarsete kõrvalekallete väga väike, statistiliselt ebaoluline esinemissagedus (6%). Need kõrvalekalded näisid olevat tingitud geneetiliste muutuste spontaanset avaldumisest koloonias.

Kahes hiirtega läbi viidud uuringus täheldati suulaelõhede muutuvat esinemissagedust (3...30%) pärast annuste manustamist, mis olid 70 korda suuremad kui tavapärane ööpäevase annuse ülemine vahemik (500 mg kaks korda ööpäevas) inimestel, viidates emasloomale ja lootele avalduvale toksilisusele, kuid mitte teratogeensusuusele.

On näidatud, et klaritromütsiin põhjustab ahvidel embrüonaalset kadu, kui seda manustada alates 20. tiinusspäevast umbes 10 korda üle inimese tavapärase päevaannuse ülemisest vahemikust (500 mg kaks korda päevas). Seda toimet on seostatud ravimi toksilisusega emasloomale väga suurtes annustes. Täiendav uuring tiinete ahvidega annustes, mis olid ligikaudu 2,5 kuni 5 korda suuremad kavandatud maksimaalsest ööpäevasest annusest, ei näidanud embrüole erilist ohtu.

Dominantne letaalne test hiirtel, kellele manustati 1000 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 70 korda suurem inimese maksimaalsest kliinilisest ööpäevasest annusest), oli igasuguse mutageense toime suhtes selgelt negatiivne ning uuringus rottidega, keda raviti annusega 500 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 35 korda suurem kui inimese maksimaalne kliiniline ööpäevane annus) 80 päeva jooksul, ei ilmnenu kahjulikku toimet isasloomade viljakusele pikaajalisel suures annuses klaritromütsiini kasutamisel.

#### *Mutageensus*

Mutageensusuurinud (Ames'i test) ei ole näidanud klaritromütsiini mutageenset potentsiaali ravimikontsentratsioonides 25 mcg/Petri tassi kohta või vähem. Kontsentratsioonil 50 mcg oli ravim toksiline kõigi testitud tüvede puhul.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**



## **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu:  
mikrokristalliline tselluloos  
naatriumkroskarmelloos  
povidoon  
magneesiumstearaat  
talk  
veevaba kolloidne ränidioksiid  
steariinhape.

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

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Blistrid on pappkarpides.

Pakendis on 10 või 14 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

441304

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.03.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 7.06.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2022