

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klacid, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg klaritromütsiini.
INN. *Clarithromycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helekollane ovaalne õhukese polümeerikattega tablett mõõtmetega 9 × 19 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid 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*.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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 Klacid 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 Klacid 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 Klacid 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 Klacid 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 kreatiniini 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.

4.3 Vastunäidustused

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

Klaritromütsiini 500 mg tabletid on vastunäidustatud patsientidele, kellel on kreatiniini kliirens alla 30 ml/min, sest annust ei saa vähendada alla 500 mg ööpäevas. Selles patsiendirühmas tuleb kasutada teisi ravimvorme.

Klaritromütsiini samaaegne manustamine koos järgmiste ravimitega on vastunäidustatud:

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

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

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

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

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

Kolhitsiin

Turuletulekujärgselt on teatatud kolhitsiinimürgistustest klaritromütsiini ja kolhitsiini samaaegsel kasutamisel, eeskätt eakatel, kusjuures mõnel juhul esines patsiendil neerupuudulikkus. Mõnedel

sellistest patsientidest on teatatud surmajuhtudest (vt lõik 4.5). Klaritromütsiini ja kolhitsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

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

Lisaks tuleb klaritromütsiini kasutada ettevaatusega:

- südame isheemiatõve, raske südamepuudulikkuse, südame juhtehäirete või kliiniliselt olulise bradükardiaga patsientidel;
- patsientidel, kes samaaegselt võtavad teisi QT intervalli pikenemist põhjustavaid ravimeid, mis ei ole vastunäidustatud.

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

Pneumoonia

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

Kerge kuni keskmise raskusega naha ja pehmete kudede infektsioonid

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

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

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

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Klaritromütsiini määramisel koos teiste statiinidega tuleb olla ettevaatlik. Klaritromütsiini ja statiini võtvatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes. Olukorras, kus samaaegne klaritromütsiini ja statiinide kasutamine on

möödapääsmatu, on soovitatav määrata statiine väikseimas võimalikus annuses. Kaaluda võib sellise statiini kasutamist, mis ei sõltu CYP3A metabolismist (nt fluvastatiin) (vt lõik 4.5).

Suukaudsed hüperglükeemilised ained/insuliin

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine suukaudsete hüperglükeemiliste ainete (nt sulfonüüluuread) ja/või insuliiniga võib põhjustada olulist hüperglükeemiat. Soovitatav on hoolikalt jälgida 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). Kuni patsiendile manustatakse üheaegselt klaritromütsiini ja suukaudset antikoagulanti, tuleb sagedasti 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 ristuvresistentsuse võimalusele klaritromütsiini ja teiste makroliidravimite, aga ka linkomütsiini ja klindamütsiiniga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Astemisool, tsisapriid, domperidoon, pimosiid ja terfenadiin

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

On teatatud, et makroliidid muudavad terfenadiini metabolismi, mis põhjustab terfenadiini taseme tõusu, mis mõnikord on seotud 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.

Tungaltera alkaloidid

Turuletulekujärgsed teated näitavad, et klaritromütsiini koosmanustamine ergotamiini või dihidroergotamiiniga 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).

Suukaudne midasolaam

Suukaudse midasolaami manustamisel koos klaritromütsiini tablettidega (500 mg kaks korda ööpäevas) suurenes midasolaami AUC 7-kordselt. Suukaudse midasolaami ja klaritromütsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

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

Klaritromütsiini määramisel koos statiinidega tuleb rakendada ettevaatust. Olukorras, kus klaritromütsiini ja statiini samaaegne kasutamine on möödapääsmatu, on soovitatav määrata statiini väikseimas registreeritud annuses. Võiks kaaluda sellise statiini kasutamist, mille metabolism ei ole seotud CYP3A4 isoensüümiga (nt fluvastatiin). Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes.

Kolhitsiin

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

Teiste ravimite toime klaritromütsiinile

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

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

Efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin

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

Etraviriin

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

Flukonasool

21 tervele vabatahtlikule samaaegselt manustatud 200 mg flukonasooli ööpäevas ja 500 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas viis klaritromütsiini keskmise minimaalse

tasakaalukontsentratsiooni (C_{min}) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suurenemiseni vastavalt 33% ja 18%. Samaaegne flukonasooli manustamine ei mõjutanud märkimisväärselt aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini tasakaalukontsentratsioone. Klaritromütsiini annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ritonaviir

Farmakokineetiline uuring näitas, et 200 mg ritonaviiri iga kaheksa tunni järel ja 500 mg klaritromütsiini iga 12 tunni järel koosmanustamine põhjustas klaritromütsiini metabolismi märkimisväärse inhibeerimise. Samaaegsel manustamisel ritonaviiriga suurenes klaritromütsiini C_{max} 31%, C_{min} suurenes 182% ja AUC suurenes 77%. Täheledatai 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 järgmisi annuse kohandamisi:

- Patsientidel, kellel Cl_{CR} on 30 kuni 60 ml/min, peab klaritromütsiini annust vähendama 50%
- Patsientidel, kellel $Cl_{CR} < 30$ ml/min, peab klaritromütsiini annust vähendama 75%
- Klaritromütsiini suuremaid annuseid kui 1 g ööpäevas ei tohi koos ritonaviiriga manustada.

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

Klaritromütsiini toime teistele ravimitele

CYP3A-põhised koostoimed

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

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

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

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

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

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

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

Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid (OSAK-id)

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

Suukaudsed hüpoglükeemilised ained/insuliin

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

Antiarütmikumid

On turuletulekujärgseid teateid *torsade de pointes* tekkimisest klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel koos kinidiini või disopüramiidiga. Klaritromütsiini koosmanustamisel nende ravimitega tuleb elektrokardiogrammil jälgida QT-intervalli pikenedamist. Samuti tuleb klaritromütsiinravi ajal jälgida kinidiini ja disopüramiidi taset seerumis.

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, tadalafil ja vardenafiil

Kõik need fosfodiesteri inibiitorid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A vahendusel ja klaritromütsiini samaaegne manustamine võib CYP3A inhibeerida. Klaritromütsiini manustamine koos sildenafili, tadalafili või vardenafiiliga võib tõenäoliselt põhjustada fosfodiesteri inibiitori suurenenud ekspositsiooni. Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil annuste vähendamist peaks kaaluma, kui neid ravimeid manustatakse koos klaritromütsiiniga.

Teofülliin, karbamasepiin

Kliiniliste uuringute tulemused näitavad mõõdukat, ent statistiliselt olulist ($p \leq 0,05$) tsirkuleeriva teofüllüüni või karbamasepiini taseme tõusu, kui ühte neist ravimitest manustatakse koos klaritromütsiiniga. Võib-olla on vajalik kaaluda annuse vähendamist.

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 inibiitorite olemasolul (nt klaritromütsiin) võib CYP2D6 halvasti metaboliseerival populatsioonil osutada vajalikuks tolterodiini annuste vähendamine.

Triasolobensodiasepiinid (nt alprasolaam, midasolaam, triasolaam)

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

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.

Teised ravimite koostoimed

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 pediaatrilistel HIV-infitseeritud patsientidel, kes võtavad klaritromütsiini suspensiooni koos zidovudiiniga või dideoksüinosiiniga. See koostoime on ebatõenäoline, kui klaritromütsiini manustatakse intravenoosselt.

Fenütoiin ja valproaat

Arvatavalt CYP3A4 kaudu mittemetaboliseeruvate ravimite (nt fenütoiini ja valproadi) koostoimete kohta CYP3A4 inhibiitoritega, sh klaritromütsiiniga on olnud spontaanseid ja avaldatud teateid. Manustamisel koos klaritromütsiiniga on soovitatav määrata nende ravimite taset seerumis. On teatatud taseme tõusust seerumis.

Kahesuunalised ravimite koostoimed

Atasanaviir

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

Kaltsiumikanali blokaatorid

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

Itrakonasool

Klaritromütsiin ja itrakonasool on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, mis viib kahe-suunalisele 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; kahe-suunaline ravimite koostoime on tõendatud. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja sakvinaaviiri (pehmed želatiinkapslid, 1200 mg kolm korda ööpäevas) samaaegne manustamine 12 tervele vabatahtlikule põhjustas vastavalt 177% ja 187% kõrgemad tasakaaluseisundi AUC ja C_{max} väärtused kui sakvinaaviiri manustamisel üksinda. Klaritromütsiini AUC ja C_{max} väärtused olid ligikaudu 40% kõrgemad kui klaritromütsiini manustamisel üksinda. Kahe ravimi koosmanustamisel piiratud aja jooksul uuritud annustes/ravimvormides ei ole annuse kohandamine vajalik.

Vaatlusandmed ravimite koostoimete uuringutest, kus kasutati ravimvormina pehmet želatiinkapslit, ei pruugi olla ülekantavad kasutades sakvinaaviiri želatiinkõvakapsli ravimvormi. Vaatlusandmed ainult sakvinaaviiriga läbiviidud ravimite koostoimete uuringutest ei pruugi olla ülekantavad kõrvaltoimetele, mida on täheldatud sakvinaaviir-/ritonaviirravi korral. Kui sakvinaaviiri manustatakse koos ritonaviiriga, peab arvestama ritonaviiri võimaliku toimega klaritromütsiinile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele puuduvad andmed. Enne kui patsient juhib autot või käsitseb masinaid, tuleb arvestada võimaliku peapöörituse, 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 kerged ja on kooskõlas makroliidantibiootikumide teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8 alalõik b).

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

b. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

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

Kõrvaltoimed, mille puhul peeti võimalikuks vähemalt 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 , eosinofiilia ⁴	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired ⁵			Anafülaktoidne reaktsioon ¹ , ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon, angioödem
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isutus, söögiisu vähenemine	
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus, närvilisus ³	Psühhootiline häire, segasusseisund, depersonalisatsioon, depressioon, desorientatsioon, hallutsinatsioon, ebatavalised unenäod, mania
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia, peavalu	Teadvuskadu ¹ , düskineesia ¹ , pearinglus, unisus ⁷ , treemor	Krambid, ageusia, parosmia, anosmia, paresteesia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus, kuulmiskahjustus, tinnitus	Kurtus
Südame häired			Südameseiskus ¹ , kodade fibrillatsioon ¹ , QT pikenemine elektrokardiogrammil ⁸ , ekstrasüstolid ¹ , palpitatsioonid	<i>Torsade de pointes</i> ⁸ , ventrikulaarne tahhükardia ⁸ , ventrikulaarne fibrillatsioon

Vaskulaarsed häired		Vasodilatatsioon ¹		Hemorraagia ⁹
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma ¹ , ninaverejooks ² , kopsuemboolia ¹	
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus ¹⁰ , oksendamine, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu	Ösofagiit ¹ , gastroösofageaalne refluksihaigus ² , gastriit, proktalgia ² , stomatiit, glossiit, kõhupuhitus ⁴ , kõhukinnisus, suukuivus, röhitsused, flatulents	Äge pankreatiit, keele värvuse muutus, hammaste värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	Kolestaas ⁴ , hepatiit ⁴ ,alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi sisalduse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine ⁴	Maksapuudulikkus ¹¹ , hepatotsellulaarne ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, liighigistamine	Bulloosne dermatiit ¹ , kihelus, urtikaaria, makulopapuloosne lööve ³	Rasked naha kõrvaltoimed (nt äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵ , toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁵ , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimlööve (DRESS)), akne
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Lihasspasmid ³ , lihaskolekti jäikus ¹ , müalgia ²	Rabdomüolüüs ^{2,12} , müopaatia
Neerude ja kuseteede häired			Kreatiniini sisalduse suurenemine veres ¹ , uurea sisalduse tõus veres ¹	Neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Flebiit süstekohal ¹	Valu süstekohal ¹ , põletik süstekohal ¹	Halb enesetunne ⁴ , püreeksia ³ , asteenia, valu rinnus ⁴ , külmavärinad ⁴ , kurnatus ⁴	
Uuringud			Albumiini-globuliini suhte kõrvalekalded ¹ , alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres ⁴ , laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine	INR suurenemine ⁹ , protrombiiniaja pikenemine ⁹ , uriini värvuse muutused

			veres ⁴	
--	--	--	--------------------	--

¹ Kõrvaltoimetest teatati ainult infusioonilahuse kontsentradi pulbri ravimvormi puhul

² Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ravimvormi puhul

³ Kõrvaltoimetest teatati ainult suukaudse suspensiooni graanulite ravimvormi puhul

⁴ Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet kiiresti vabastavate tablettide ravimvormi puhul

^{5,8,10,11} Vt lõik a)

^{7,9,12} Vt lõik c)

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

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

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

d. Lapsed

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

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

e. Teised patsientide erirühmad

Langenud immuunsusega patsiendid

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

Täiskasvanud patsientidel, keda raviti klaritromütsiini ööpäevase annusega 1000 mg või 2000 mg, olid kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed: iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse häired, kõhuvalu, kõhulahtisus, lööve, kõhupuhitus, peavalu, kõhukinnisus, kuulmishäired, seerumi glutamaatoksaloatsetaattransaminaasi (SGOT) ja seerumi glutamaatpüruvaattransaminaasi (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 koguanus oli 4000 mg.

Nendel langenud immuunsusega patsientidel hinnati laboratoorsete analüüside tulemusi spetsiaalse testiga, analüüsidest neid väärtusi väljaspool tõsise kõrvalekalde taset (st äärmiselt kõrge või madal piir). Nende kriteeriumide alusel ligikaudu 2%...3% neist patsientidest, kes said 1000 mg või 2000 mg klaritromütsiini ööpäevas, esinesid oluliselt tõusnud SGOT ja SGPT väärtused ning ebanormaalselt madalad leukotsüütide ja trombotsüütide väärtused. Väiksemal osal patsientidest neis kahes annuserühmas olid tõusnud ka vere urea 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 gastrointestinaalseid sümptomeid. Üks patsient, kellel anamneesis esines bipolaarne meeleoluhäire, võttis sisse kaheksa grammi klaritromütsiini, mille tulemusel tekkisid vaimsed häired, paranoiline käitumine, hüpokaleemia ja hüpokseemia.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Klaritromütsiin on poolsünteetiline erütromütsiin A derivaat.

Mikrobioloogia

Klaritromütsiini antibakteriaalne toime põhineb seondumisel 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 inhibeeringid 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 fermenteeri laktoosi, ei ole klaritromütsiinile tundlikud.

Tundlikkuse piirid (breakpoints)

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

Tundlikkuse piirid (MIC, µg/ml)

Mikroorganism	Tundlik (\leq)	Resistentne ($>$)
<i>Staphylococcus</i> liigid ¹	1 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$
<i>Streptococcus</i> liigid ¹ (grupid A, B, C ja G)	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$

¹ 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 resistentsse 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% haigetest on selle tekitajaga infitseeritud. Samuti peetakse *H. pylori*'t peamiseks mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ägenemiste teket soodustavaks teguriks.

Vähesel arvul haavandtõvega patsientidel on klaritromütsiini kasutatud ka 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-hüdroksüklaritromütsiin. Klaritromütsiini võib kasutada sõltumatult toidust, kuna toit ei mõjuta klaritromütsiini tablettide bioaadavuse 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 muutumatu kujul uriiniga. Annuse 500 mg 2 korda päevas manustamisel eritub uriiniga rohkem ravimit (ligikaudu 36%).

14-hüdroksüklaritromütsiin 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 monoterapias.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirtel ja rottidel teostatud laialdastes uuringutes oli ravimi keskmine letaalne annus suurem kui suurim võimalik terapeutiline annus (5 g/kg).

Korduvtoksilisuse uuringutes olid kõrvaltoimed seotud annuse suuruse, ravi kestusega ja katselooma liigiga. Koerad olid ravimi suhtes tundlikumad kui primaadid või rotid. Peamised kliinilised nähud toksiliste annuste korral olid oksendamine, nõrkus, isu langus ja kaaluübe vähenemine, suurenenud süljevoolus ja hüperaktiivsus. Kõigil katseloomaliikidel oli toksiliste annuste peamine märklaudorgan maks. Hepatotoksilisus oli määratav varajaste muutustega maksafunktsiooni analüüsides. Ravi katkestamisel kõrvalekalded tavaliselt taandusid või vähenesid. Vähem olid mõjutatud muud koed sh magu, tüümus, muud lümfoidkoed ning neerud. Raviannustele lähedastes annustes esines ainult koertel konjunktiivipunasust ja pisaravoolust. Suurte annuste 400 mg/kg ööpäevas kasutamisel kujunesid mõnedel koertel ja ahvidel muutused silma sarvkesta läbipaistvuses ja/või turse.

Fertiilsus- ja reproduktiivsusuuringutes rottidel kõrvaltoimeid ei täheldatud. Teratogeensusuuringutes rottidel (*Wistar (p.o.)* ja *Sprague-Dawley (p.o. ja i.v.)*), Uus-Meremaa valgetel küülikutel ja *cynomolgous* ahvidel ei täheldatud klaritromütsiini teratogeense toime olemasolu. Siiski, mõned uuringud *Sprague-Dawley* rottidel näitasid kardiovaskulaarsete anomaaliade vähest esinemist (6%), põhjustatuna geneetiliste muutuste spontaanset ekspressioonist. 2 uuringus hiirtel esines erineva sagedusega (3...30%) suulaelõhesid ja ahvidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, kuid seda ainult annuste korral, mis olid selgelt toksilised ka emasloomale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos

Mikrokristalliline tselluloos

Ränidioksiid

Povidoon

Steariinhape

Magneesiumstearaat
Talk

Tableti kate

Hüpromelloos
Sorbitaanoleaat
Propüleenglükool
Titaandioksiid
Vanilliin
Kinoliinkollane (E104 alumiiniumlakk)
Hüdroksüpropüültselluloos
Sorbiinhape

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Al-foolium blisterpakend.
Pakendis on 14, 16, 20, 21, 30, 42, 100 või 120 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Healthcare SIA
Mūkusalas 101
Rīga, LV 1004
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

751011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.07.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2021