

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lekoklar, 125mg / 5 ml suukaudse suspensiooni graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 25 mg klaritromütsiini. 5 ml suukaudset suspensiooni sisaldab 125 mg klaritromütsiini.

INN. *Clarithromycinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

5 ml kasutusvalmis suspensiooni sisaldab 2,4 g sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid.

Valged kuni beežid graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klaritromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud ägedate ja krooniliste infektsioonide ravi täiskasvanutel, noorukitel ja 6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel:

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, sh tonsilliit/farüngiit, alternatiivina kui beetalaktaamantibiootikumid ei ole sobilikud;
- äge otitiit lastel;
- alumiste hingamisteede infektsioonid, sh olmetekkene pneumoonia;
- sinusiit ja kroonilise bronhiidi ägenemine täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel;
- naha ja pehmete kudede kerge kuni keskmise raskusega infektsioonid.

Helicobacter pylori eradikatsioon sobivas kombinatsioonis teiste antibakteriaalsete ravimitega ja haavandi paranemist soodustava ravimiga täiskasvanutel, kellel on *H. pylori*'ga seotud haavandid. Vt lõik 4.2.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lekoklari annus sõltub patsiendi kliinilisest seisundist ja igal üksikjuhul määrab selle arst.

Täiskasvanud ja noorukid

Tavaannus: tavaline annus on 250 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi suurte annustega (raskete infektsioonide korral): raskete infektsioonide korral võib tavalist annust suurendada 500 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Helicobacter pylori eradikatsioon täiskasvanutel

H. pylori infektsioonist tingitud kaksteistsõrmiksoole haavandtõvega patsientidel on klaritromütsiini annus esmavaliku kolmikravi osana 500 mg kaks korda ööpäevas. *Helicobacter pylori* eradikatsiooniks tuleb järgida riiklikke ravijuhiseid.

Annustamine kahjustunud neerutalitluse korral

Maksimaalseid soovitatud annuseid tuleb vähendada proportsionaalselt neerukahjustuse ulatusega.

Kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, tuleb annust vähendada poole võrra, st 250 mg ööpäevas või raskemate infektsioonide korral 250 mg kaks korda ööpäevas. Sellistel patsientidel ei tohi ravi kestus ületada 14 päeva.

Lapsed vanuses 6 kuud kuni 12 aastat

Soovitatav annus on 7,5 mg/kg kaks korda ööpäevas.

Kehakaal	Vanus	Annus
8...11 kg	1...2 aastat	2,5 ml kaks korda ööpäevas
12...19 kg	2...4 aastat	5,0 ml kaks korda ööpäevas
20...29 kg	4...8 aastat	7,5 ml kaks korda ööpäevas
30...40 kg	8...12 aastat	10,0 ml kaks korda ööpäevas

Alla 8 kg kaaluvate laste ravimisel tuleb võtta aluseks nende kehakaal.

6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel on kliinilised uuringud läbi viidud lastele mõeldud klaritromütsiini suspensiooniga. Seetõttu tuleb alla 12 aasta vanustel lastel kasutada lastele mõeldud klaritromütsiini suspensiooni (suukaudse suspensiooni graanulid).

Alla 6 kuu vanuste laste ravis on kogemusi vähe.

Alla 3-aastastel lastel ei ole teada toime olmetekkese pneumoonia korral.

Neerukahjustuse korral, kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust poole võrra vähendada, st 7,5 mg/kg üks kord ööpäevas. Ravi kestus ei tohi ületada 14 päeva.

Ravi kestus

Lekoklariga ravimise kestus sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Ravi kestuse määrab igal üksikjuhul arst.

- Kuni 12-aastastel lastel kestab ravi tavaliselt 5...10 päeva.
- Täiskasvanutel ja noorukitel kestab ravi tavaliselt 6...14 päeva.
- Ravi peab jätkama vähemalt kaks päeva pärast sümptomite kadumist.
- *Streptococcus pyogenes*'e (kui beetahemolüütilise streptokoki) tekitatud infektsioonide korral peab ravi kestma vähemalt 10 päeva.
- Kombinatsioonravi *H. pylori* infektsiooni eradikatsiooniks, nt 500 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas kombinatsioonis 1000 mg amoksitsilliiniga kaks korda ööpäevas ja 20 mg omeprasooliga kaks korda ööpäevas, peab kestma 7 päeva.

Manustamisviis

Enne manustamist tuleb graanulid veega valmis segada, vt lõik 6.6. Pärast valmissegamist kasutatakse manustamiseks suukaudset PE/PP mõõtmissüstalt või PP mõõtelusikat.

Suukaudse suspensiooni graanulid võivad suhu jäädes põhjustada kibedat järelmaitset. Seda saab vältida, kui süüa või juua midagi kohe pärast suspensiooni sissevõtmist.

Klaritromütsiini võib anda sõltumata manustatavast toidust. Toit ei mõjuta biosaadavuse määra. Toit lükkab klaritromütsiini imendumise algust üksnes veidi edasi.

4.3 Vastunäidustused

Lekoklar on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeaine, teiste makroliidantibiootikumide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Klaritromütsiini ja mis tahes järgmiste ravimite samaaegne manustamine on vastunäidustatud: astemisool, tsisapriid, pimosiid, terfenadiin, sest see võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ja südame rütmihäireid, sealhulgas ventrikulaarset tahhükardiat, ventrikulaarset fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*'i (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine tikagreloori või ranolasiiniga on vastunäidustatud.

Klaritromütsiini ja ergotamiini või dihidroergotamiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib tekitada tungalteratoksilisust.

Klaritromütsiini ei tohi anda patsientidele, kellel on anamneesis QT pikenemine (kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT pikenemine) või ventrikulaarne südame arütmia, sealhulgas *torsade de pointes* (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Klaritromütsiini ei tohi samaaegselt kasutada koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (statiinid), mida ulatuslikult metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu (lovastatiin või simvastatiin), sest esineb müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi, suurenenud risk (vt lõik 4.5).

Lekoklari ei tohi manustada hüpokaleemilistele patsientidele (oht QT-aja pikenemiseks).

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

Nagu ka teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, ei tohi klaritromütsiini kasutada patsientidel, kes kasutavad kolhitsiini.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Arst ei tohi kasu ja riski hoolikalt kaalumata määrata klaritromütsiini rasedatele, eriti raseduse esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.6).

Ettevaatus on vajalik raske neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Klaritromütsiin eritub peamiselt maksa kaudu. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kui antibiootikumi manustatakse kahjustunud maksatalitlusega patsientidele. Ettevaatlik tuleb olla ka juhul, kui klaritromütsiini manustatakse mõõduka kuni tõsise neerukahjustusega patsientidele.

On teatud surmaga lõppenud maksapuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis juba varem esineda maksahaigus või võisid nad võtta muid hepatotoksilisi ravimeid. Patsientidele tuleb anda nõu, et nad katkestaksid ravi ja võtaksid ühendust oma arstiga, kui neil tekivad maksahaiguse nähud ja sümptomid, näiteks isutus, ikterus, tume uriin, kihelus või hellus kõhupiirkonnas.

Peaaegu kõikide antibakteriaalsete ainete, sealhulgas makroliidide puhul, on kirjeldatud pseudomembranooset koliiti, mille raskusaste võib ulatuda kergest kuni eluohtlikuni. *Clostridium difficile*'ga seotud kõhulahtisusest (CDAD, *Clostridium difficile*-associated diarrhea) on teatud

peaaegu kõigi antibakteriaalsete ainete, sealhulgas klaritromütsiini kasutamise korral ja see võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega muudab käärsoole normaalset mikrofloorat, mis võib põhjustada *C. difficile* vohamist. CDAD võimalusega tuleb arvestada kõikide patsientide puhul, kellel on pärast antibiootikumide kasutamist tekkinud kõhulahtisus. Vajalik on hoolikas anamneesi võtmine, sest CDAD tekkest on teatatud enam kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ainete manustamist. Seetõttu tuleb kaaluda klaritromütsiinravi katkestamist hoolimata näidustusest. Tuleb teha mikrobioloogilised analüüsid ja alustada sobivat ravi. Peristaltikat pärssivatest ravimitest tuleb hoiduda.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud kolhitsiini toksilisest toimest, kui kolhitsiini on kasutatud koos klaritromütsiiniga, eriti eakatel patsientidel. Mõned juhud on esinenud neerupuudulikkusega patsientidel. Selliste patsientide seas on teatatud surmajuhtumitest (vt lõik 4.5). Samaaegne kolhitsiini ja klaritromütsiini kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tuleb olla ettevaatlik klaritromütsiini samaaegsel manustamisel triasolobensodiasepiinidega, näiteks triasolaam ja midasolaam (vt lõik 4.5).

Tuleb olla ettevaatlik klaritromütsiini samaaegsel manustamisel teiste ototoksiliste ravimitega, eriti aminoglükosiididega. Vestibulaar- ja kuulmisfunktsiooni tuleb jälgida ravi ajal ja pärast ravi.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Ravi ajal makroliididega, sh klaritromütsiin, on täheldatud südame pikenenud repolarisatsiooniga ja QT-intervalli, millest tuleneb südame rütmihäirete ja *torsade de pointes*'i risk (vt lõik 4.8). Kuna järgnevad olukorrad võivad ventrikulaarsete rütmihäirete (sh *torsade de pointes*) tekkeriski suurendada, tuleb järgmistel patsientidel klaritromütsiini kasutada ettevaatlikkusega:

- koronaarterite haiguse, raske südamepuudulikkuse, südame juhtehäirete või kliiniliselt olulise bradükardiaga patsiendid.
- elektrolüütide tasakaaluhäiretega (nt hüpomagneemia) patsiendid. Klaritromütsiini ei tohi kasutada hüpokaleemiaga patsiendid (vt lõik 4.3).
- patsiendid, kes võtavad samaaegselt teisi ravimeid, millel on QT-intervalli pikendav toime (vt lõik 4.5).
- klaritromütsiini ning astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi ja terfenadiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- klaritromütsiini ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenedamine või anamneesis ventrikulaarne arütmia (vt lõik 4.3).

Epidemioloogilised uuringud, milles on hinnatud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski makroliidide kasutajatel, on olnud varieeruvate tulemustega. Mõned ülevaateuuringud on näidanud harva lühiajalist arütmia, müokardiinfarkti ja kardiovaskulaarse suremuse riski seoses makroliididega (sh klaritromütsiin). Klaritromütsiini määramisel patsiendile tuleb neid riske ning ravist tulenevat kasu arvesse võtta.

Pneumoonia

Võttes arvesse *Streptococcus pneumoniae* suurenevat resistentsust makroliidide suhtes, on oluline klaritromütsiini määramisel olmetekkese pneumoonia raviks teha tundlikkustestid. Haiglatekkese pneumoonia korral tuleb klaritromütsiini kasutada kombinatsioonis täiendavate sobivate antibiootikumidega.

Kerge kuni mõõduka raskusastmega naha ja pehmete kudede infektsioonid

Kõige sagedamini põhjustavad selliseid infektsioone *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pyogenes*, mis mõlemad võivad olla makroliidide suhtes resistentsed. Seetõttu on oluline teha tundlikkustestid. Juhul kui beetalaktaamantibiootikume ei saa kasutada (nt allergia), võivad esimese valiku ravimiteks olla teised antibiootikumid, nt klindamütsiin. Praegu arvatakse, et makroliididel on oma osa üksnes mõnede naha ja pehmete kudede infektsioonide ravis, näiteks *Corynebacterium minutissimum*'i

põhjustatud infektsioonide, *acne vulgaris*'e ja erüsiipelase puhul, samuti olukordades, kui penitsilliinravi ei saa kasutada.

Raskete ägedate ülitundlikkusreaktsioonide, näiteks anafülaksia, raskete naha kõrvaltoimete (nt äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ning ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)) korral tuleb klaritromütsiini ravi otsekohe lõpetada ja alustada viivitamatult sobivat ravi.

Klaritromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega, kui manustatakse samaaegselt tsütokroom CYP3A4 ensüüme indutseerivate ravimitega (vt lõik 4.5).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid): klaritromütsiini samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ettevaatus on vajalik, kui klaritromütsiini määratakse koos teiste statiinidega. Klaritromütsiini ja statiine võtvatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes. Olukordades, kus klaritromütsiini ja statiinide samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb kasutada väikseimat võimalikku statiinide annust. Kaaluda tuleb CYP3A4 metabolismist mittesõltuva statiini (nt fluvastatiin) kasutamist (vt lõik 4.5).

Suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid/insuliin: klaritromütsiini ja suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite (nagu sulfonüüluuread) ja/või insuliini samaaegne kasutamine võib põhjustada märkimisväärset hüpopglükeemiat. Soovitav on hoolikalt jälgida glükoositaset (vt lõik 4.5).

Suukaudsed antikoagulandid: kui klaritromütsiini manustatakse koos varfariiniga, on oht tõsise hemorraagia tekkeks ning INR'i (*International Normalized Ratio*) ja protrombiini aja väärtuste oluliseks pikenemiseks (vt lõik 4.5). INR-i ja protrombiini aegu tuleb sageli jälgida ajal, mil patsiendid saavad korraga klaritromütsiini ning suukaudseid antikoagulante.

H. pylori infektsiooni ravi mis tahes antimikroobse ravimiga, nagu klaritromütsiin, võib tekitada ravimresistentseid mikroorganisme.

Pikaajaline kasutamine, nagu ka teiste antibiootikumidega, võib põhjustada superinfektsioone mittetundlike bakterite või seentega. Superinfektsiooni korral tuleb alustada sobivat ravi.

Tähelepanu tuleb pöörata ka ristresistentsuse võimalusele klaritromütsiini ja teiste makroliidravimite, samuti linkomütsiini ja klindamütsiini vahel.

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Teiste sama ensüümi poolt suurel määral metaboliseeritavate ravimite samaaegset kasutamist tuleb piirata olukordadeni, kus nende kasutamine on selgelt näidustatud (vt lõik 4.5).

Tekkida võib raskekujulise müasteenia (*Myasthenia gravis*) ägenemine või seisundi halvenemine.

Ravim sisaldab 2,4 g sahharoosi 5 ml kasutamiskõlbliku suspensiooni kohta. Sellega tuleb arvestada suhkurtõbe põdevate patsientide puhul.

Päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraas-isomaltas-puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Tsisapriid, pimosiid, astemisool ja terfenadiin

Korruga klaritromütsiini ja tsisapriidi saavatel patsientidel on kirjeldatud tsisapriidisisalduse suurenemist. See võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ja südame rütmihäireid, sealhulgas ventrikulaarset tahhükardiat, vatsakeste virvendust ja *torsade de pointes*'t. Samasuguseid toimeid on täheldatud patsientidel, kes on võtnud samal ajal klaritromütsiini ja pimosiidi (vt lõik 4.3).

On kirjeldatud, et makroliidid muudavad terfenadiini metabolismi. See toob kaasa terfenadiinisisalduse suurenemise, mis on aeg-ajalt olnud seotud selliste südame rütmihäiretega nagu QT-intervalli pikenemine, ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste virvendus ja *torsade de pointes* (vt lõik 4.3). Ühes 14 terve vabatahtlikuga tehtud uuringus põhjustas klaritromütsiini ja terfenadiini samaaegne manustamine terfenadiini happelise metaboliidi seerumisisalduse kahe- kuni kolmekordse suurenemise ja QT-intervalli pikenemise, millel ei olnud kliiniliselt märgatavat mõju. Samasuguseid toimeid on täheldatud ka astemisooli ja teiste makroliidide samaaegsel manustamisel.

Ergotamiin/dihüdroergotamiin

Turuletulekujärgsed teated näitavad, et klaritromütsiini manustamine koos ergotamiini või dihüdroergotamiiniga on olnud seotud ägeda tungalteratoksilisusega, mida iseloomustavad vasospasm ja isheemia jäsemetes ning muudes kudedes, sealhulgas kesknärvisüsteemis. Nende ravimite manustamine samal ajal klaritromütsiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest need statiinid metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A4 kaudu ja samaaegne ravi klaritromütsiiniga suurendab nende plasmakontsentratsioone, mis omakorda suurendab müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski. On esinenud teateid rabdomüolüüsist patsientidel, kes saavad samaaegselt klaritromütsiini ja statiine. Kui ravi klaritromütsiiniga ei saa vältida, tuleb ravi lovastatiini või simvastatiiniga peatada ravikuuri ajaks.

Ettevaatus on vajalik, kui määratakse samaaegselt klaritromütsiini ja statiine. Olukordades, kus klaritromütsiini ja statiinide samaaegset kasutamist ei saa vältida, on soovitatav määrata statiinide väikseim võimalik annus. Kaaluda tuleb CYP3A metabolismist mittesõltuva statiini (nt fluvastatiin) kasutamist. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes.

Teiste ravimpreparaatide toimed klaritromütsiinile

CYP3A indutseerivad ravimid (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepuna ürt) võivad indutseerida klaritromütsiini metabolismi. See võib põhjustada klaritromütsiini subterapeutilisi kontsentratsioone, mis vähendab efektiivsust. Lisaks võib olla vajalik CYP3A indutseerija plasmasisalduse jälgimine, sest see võib olla suurenenud tingituna CYP3A inhibeerimisest klaritromütsiini poolt (vt ka manustatava CYP3A4 indutseerija ravimiinfot). Rifabutiini ja klaritromütsiini samaaegne manustamine põhjustas rifabutiini seerumikontsentratsiooni suurenemist ja klaritromütsiini seerumikontsentratsiooni vähenemist koos uveiidi tekkeriski suurenemisega.

Järgnevad ravimid mõjutavad teadaolevalt või arvatavalt ringluses oleva klaritromütsiini kontsentratsioone. Võib osutada vajalikuks kohandada klaritromütsiini annust või kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin

Tsütokroom P450 metabolismisüsteemi tugevad indutseerijad, nagu efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin võivad kiirendada klaritromütsiini metabolismi ning seega vähendada klaritromütsiini plasmakontsentratsiooni, suurendades samal ajal samuti mikrobioloogiliselt aktiivse metaboliidi, 14-OH-klaritromütsiin, kontsentratsiooni. Kuna klaritromütsiinil ja 14-OH-klaritromütsiinil on erinevatele bakteritele erinev mikrobioloogiline mõju, võib oodatav ravitoime klaritromütsiini ning ensüümi indutseerijate samaaegsel manustamisel olla nõrgem.

Etraviriin

Etraviriin vähendas klaritromütsiini ekspositsiooni, kuid aktiivse metaboliidi, 14-OH-klaritromütsiini, kontsentratsioonid suurenesid. Kuna 14-OH-klaritromütsiinil on vähenenud aktiivsus *Mycobacterium avium complex* (MAC) suhtes, võib üldine aktiivsus selle patogeeni vastu olla muutunud, seetõttu tuleb MAC'i raviks kaaluda teisi alternatiive peale klaritromütsiini.

Flukonasool

Ööpäevas 200 mg flukonasooli ja kaks korda ööpäevas 500 mg klaritromütsiini samaaegne manustamine 21 tervele vabatahtlikule põhjustas klaritromütsiini keskmise minimaalse tasakaalukontsentratsiooni (C_{min}) ning kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suurenemist vastavalt 33% ja 18%. Flukonasooli samaaegne manustamine ei mõjutanud oluliselt aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini tasakaalukontsentratsioone. Klaritromütsiini annuse kohandamine ei ole tarvilik.

Ritonaviir

Farmakokineetiline uuring näitas, et samaaegne 200 mg ritonaviiri iga 8 tunni tagant ja 500 mg klaritromütsiini iga 12 tunni tagant manustamine põhjustas olulise klaritromütsiini metabolismi inhibeerimise. Samaaegsel ritonaviiri kasutamisel suurenesid vastavalt klaritromütsiini C_{max} 31% , C_{min} 182% ja AUC 77%. Täheledatakse 14-OH- klaritromütsiini moodustumise peaaegu täielikku inhibeerimist. Klaritromütsiini suure terapeutilise laiuselõigu tõttu ei ole normaalse neerutalitlusega patsientidel annuse vähendamine vajalik. Kuid neerukahjustusega patsientidel tuleb kaaluda järgmist annuste kohandamist. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30...60 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50%. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 75%. Suuremaid klaritromütsiini annuseid kui 1 g/ööpäevas ei tohi koos ritonaviiriga kasutada.

Samasugust annuse kohandamist tuleb kaaluda halvenenud neerutalitlusega patsientidel, kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise võimendajana koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega, sealhulgas atasanaviiri ja sakvinaaviiriga (vt allpool olevat lõiku „Kahesuunalised ravimite koostoimed“).

Klaritromütsiini toime teistele ravimpreparaatidele

CYP3A-põhised koostoimed

Klaritromütsiini (inhibeerib teadaolevalt CYP3A-d) manustamine koos peamiselt CYP3A poolt metaboliseeritava ravimiga võib olla seotud ravimi kontsentratsioonide suurenemisega, mis võib samal ajal manustatava ravimi ravitoimeid ja kõrvaltoimeid tugevdada või pikendada. Klaritromütsiini tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, keda ravitakse muude ravimitega, mis on teadaolevalt CYP3A ensüümi substraadid, eriti kui CYP3A substraadil on kitsas ohutusvahemik (nt karbamasepiin) ja/või on substraat ulatuslikult selle ensüümi poolt metaboliseeritav.

Samal ajal klaritromütsiini saavatel patsientidel tuleb kaaluda annuste kohandamist ja võimaluse korral hoolikalt jälgida peamiselt CYP3A poolt metaboliseeritavate ravimite seerumikontsentratsioone.

Järgmised ravimid või ravimirühmad metaboliseeritakse teadaolevalt või arvatavalt sama CYP3A isosüümi poolt: alprasolaam, astemisool, karbamasepiin, tsilostasool, tsisapriid, tsüklosporiin, disopüramiid, tungaltera alkaloidid, lovastatiin, metüülprednisoloon, midasolaam, omeprasool, suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin), atüüpilised antipsühhootikumid (nt kvetiapiin), pimosiid, kinidiin, rifabutiin, sildenafil, simvastatiin, siroliimus, takroliimus, terfenadiin, triasolaam ja vinblastiin, kuid antud nimekiri ei ole täielik. Ravimid, mis toimivad sarnaste mehhanismidega tsütokroom P450 süsteemi teiste isoensüümide kaudu, on fenütoiin, teofülliin ja valproaat.

Antiarütmikumid

Turuletulekujärgselt on teatatud *torsade de pointes*'i juhtudest kui samaaegselt kasutati klaritromütsiini ja kinidiini või disopüramiidi. Klaritromütsiini manustamisel koos nende ravimitega tuleb jälgida elektrokardiogramme QT-intervalli pikenedamise osas. Ravi ajal klaritromütsiiniga tuleb jälgida kinidiini ja disopüramiidi seerumisisaldust.

Turuletulekujärgselt on olnud teateid hüpopglükeemiast klaritromütsiini ja disopüramiidi samaaegsel kasutamisel. Seetõttu tuleb klaritromütsiini ja disopüramiidi samaaegsel manustamisel jälgida vere glükoosisisaldust.

Tsökloporiin, takroliimus ja siroliimus

Suukaudse klaritromütsiini samaaegne kasutamine tsükloporiini või takroliimusega on põhjustanud nii tsükloporiini kui ka takroliimuse C_{\min} -taseme enam kui kahekordset tõusu. Samasuguseid toimeid on oodata ka siroliimuse puhul. Alustades klaritromütsiinravi patsientidel, kes juba saavad mõnda neist immunosupressiivsetest ravimitest, peab tsükloporiini-, takroliimuse- või siroliimusesisaldust plasmas tähelepanelikult jälgima ja nende annuseid vajadusel vähendama. Kui klaritromütsiini manustamine sellistel patsientidel katkestatakse, on annuse kohandamiseks jälle vaja hoolikalt jälgida tsükloporiini-, takroliimuse- või siroliimusesisaldust plasmas.

Varfariin

Klaritromütsiini kasutamine varfariini saavatel patsientidel võib tuua kaasa varfariini toimete võimendumise. Sellistel patsientidel tuleb sageli jälgida protrombiini aega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid/insuliin

Teatud hüpopglükeemiliste ravimitega, nagu nategliniid ja repagliniid, võib olla samaaegse klaritromütsiini kasutamisega seotud CYP3A ensüümi inhibeerimine ja see võib põhjustada hüpopglükeemiat. Soovitav on hoolikas vere glükoosisisalduse jälgimine.

Omeprasool

Tervetele täiskasvanud uuritavatele anti klaritromütsiini (500 mg iga 8 tunni tagant) kombinatsioonis omeprasooliga (40 mg ööpäevas). Klaritromütsiini samaaegne manustamine suurendas omeprasooli tasakaalukontsentratsiooni plasmas (C_{\max} , AUC_{0-24} , ja $t_{1/2}$ suurenesid vastavalt 30%, 89% ja 34%). Kui manustati üksnes omeprasooli, oli mao pH väärtuse 24 tunni keskmine 5,2, ja kui omeprasooli manustati koos klaritromütsiiniga, oli see 5,7.

Sildenafil, tadalafiil ja vardenafiil

Kõiki neid fosfodiesteriase inhibiitoreid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A poolt ja klaritromütsiini samaaegne manustamine võib CYP3A-d inhibeerida. Klaritromütsiini manustamine koos sildenafili, tadalafiili või vardenafiiliga suurendab tõenäoliselt fosfodiesteriase inhibiitori ekspositsiooni. Tuleb kaaluda sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili annuste vähendamist, kui neid ravimeid manustatakse koos klaritromütsiiniga.

Teofülliin, karbamasepiin

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

Tolterodiin

Tolterodiini esmane metabolismirada on tsütokroom P450 isovormi 2D6 (CYP2D6) kaudu. Kuid populatsiooni alamrühmas, kellel puudub CYP2D6, on tuvastatud CYP3A kaudu toimuv metabolismirada. Selles populatsiooni alamrühmas põhjustab CYP3A inhibeerimine tolterodiini märkimisväärselt suurenenud seerumikontsentratsioone. CYP3A inhibiitorite, nt klaritromütsiini juuresolekul võib CYP2D6 aeglaselt metaboliseerivas populatsioonis osutada vajalikuks tolterodiini annuse vähendamine.

Triasolobensodiasepiinid (nt alprasolaam, midasolaam, triasolaam)

Kui midasolaami manustati koos klaritromütsiini tablettidega (500 mg kaks korda ööpäevas), suurenes midasolaami AUC 2,7 korda pärast midasolaami intravenooset manustamist ja 7 korda pärast suukaudset manustamist. Suukaudse midasolaami ja klaritromütsiini koosmanustamist tuleb vältida.

Kui intravenooset midasolaami manustatakse koos klaritromütsiiniga, tuleb patsienti annuse kohandamise võimaldamiseks hoolikalt jälgida. Samu ettevaatusabinõusid tuleb rakendada ka teiste bensodiasepiinide puhul, mida metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel, sealhulgas triasolaam ja alprasolaam. Bensodiasepiinide korral, mille eritumine ei sõltu CYP3A4-st (temasepaam, nitrasedpaam, lorasedpaam), on kliiniliselt oluline koostoime klaritromütsiiniga ebatõenäoline.

Turuletulekujärgselt on teatatud klaritromütsiini ja triasolaami samaaegsel kasutamisel esinenud ravimite koostoimetest ning toimetest kesknärvisüsteemile (KNS) (nt somnolentsu ja segasus). Soovitav on jälgida patsiente KNS-i farmakoloogiliste toimete tugevnemise suhtes.

Teised ravimite koostoimed

Aminoglükosiidid

Ettevaatus on vajalik kui klaritromütsiini manustatakse koos teiste ototoksiliste ravimitega, eriti koos aminoglükosiididega (vt lõik 4.4).

Kolhitsiin

Kolhitsiin on CYP3A ja väljavoolu transportija P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeerivad klaritromütsiin ja teised makroliidid CYP3A-d ja Pgp-d. Kui klaritromütsiini ja kolhitsiini manustatakse koos, võib Pgp ja/või CYP3A inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia kolhitsiini ekspositsiooni suurenemiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Digoksiin

Digoksiin arvatakse olevat väljavoolu transportija P-glükoproteiini (Pgp) substraat. On teada, et klaritromütsiin inhibeerib Pgp-d. Klaritromütsiini ja digoksiini samaaegsel kasutamisel võib Pgp inhibeerimine klaritromütsiini poolt põhjustada digoksiini ekspositsiooni suurenemist. Samaaegselt klaritromütsiini ja digoksiini saavatel patsientidel on turuletulekujärgse järelevalve käigus teatatud digoksiini suurenenud seerumikontsentratsioonidest. Mõnedel patsientidel on avaldunud digoksiini toksilisuse kliinilised nähud, sh potentsiaalselt surmaga lõppevad arütmiaid. Ajal, mil patsiendid saavad korraga digoksiini ja klaritromütsiini, tuleb hoolikalt jälgida digoksiini seerumikontsentratsioone.

Zidovudiin

Klaritromütsiini tablettide ja zidovudiini samaaegne suukaudne manustamine HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidele võib põhjustada zidovudiini tasakaalukontsentratsioonide vähenemist. Kuna klaritromütsiin näib takistavat samal ajal suu kaudu manustatud zidovudiini imendumist, saab seda koostoimet suures osas vältida, kui võtta klaritromütsiini ja zidovudiini annuseid erineval ajal, jättes ravimite võtmise vahele 4-tunnise ajavahemiku. See koostoime ei paista ilmnevat HIV-infektsiooniga lastel, kes võtavad klaritromütsiini suspensiooni koos zidovudiini või dideoksüinosiini. See koostoime on ebatõenäoline, kui klaritromütsiini manustatakse intravenoosse infusioonina.

Fenütoiin ja valproaat

On esinenud spontaanseid või avaldatud teateid koostoimetest CYP3A inhibiitorite, sh klaritromütsiini ja ravimite vahel, mida arvatavasti ei metaboliseerita CYP3A kaudu (nt fenütoiin ja valproaat). Kui neid ravimeid manustatakse samal ajal klaritromütsiiniga, soovitatakse mõõta nende seerumisisaldust. Teatatud on suurenenud seerumikontsentratsioonidest.

Kahesuunalised ravimite koostoimed

Atasanaviir

Klaritromütsiin ja atasanaviir on mõlemad CYP3A substraadid ning inhibiitorid ja leidub tõendeid kahesuunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja atasanaviiri (400 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamise 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 neerutalitlusega

patsientidel annuse vähendamine vajalik. Mõõduka neerutalitlusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) peab klaritromütsiini annust vähendama 50% võrra. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min, peab klaritromütsiini annust vähendama 75% võrra, kasutades sobivat klaritromütsiini ravimvormi. Suuremaid klaritromütsiini annuseid kui 1000 mg ööpäevas ei tohi manustada koos proteaasi inhibiitoritega.

Kaltsiumikanalite blokaatorid

Ettevaatus on vajalik kui klaritromütsiini manustatakse samaaegselt CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate kaltsiumikanalite blokaatoritega (nt verapamiil, amlodipiin, diltiaseem), sest esineb hüpotensiooni risk. Koostoime tõttu võivad suurenedagi nii klaritromütsiini kui ka kaltsiumikanalite blokaatorite plasmakontsentratsioonid. Klaritromütsiini ja verapamiili samaaegselt võtvatel patsientidel on täheldatud hüpotensiooni, bradüarütmiaid ja laktatsidoosi.

Itrakonasool

Klaritromütsiin ja itrakonasool on mõlemad CYP3A substraadid ning inhibiitorid, mis põhjustab kahe-suunalisi ravimite koostoimeid. Klaritromütsiin võib suurendada itrakonasooli sisaldust plasmas, samas kui itrakonasool võib suurendada klaritromütsiini plasmasisaldust. Itrakonasooli ja klaritromütsiini korraga võtvaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida tugevnenud või pikenenud farmakoloogilise toime nähtude ning sümptomite suhtes.

Sakvinaaviir

Klaritromütsiin ja sakvinaaviir on mõlemad CYP3A substraadid ning inhibiitorid ja leidub tõendeid kahe-suunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja sakvinaaviiri (pehmed želatiinkapslid, 1200 mg kolm korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel 12 tervele vabatahtlikule olid sakvinaaviiri tasakaalukontsentratsiooni AUC ning C_{max} väärtused 177% ja 187% suuremad kui need, mida täheldati üksnes sakvinaaviiri manustamisel. Klaritromütsiini AUC ja C_{max} -väärtused olid ligikaudu 40% suuremad kui need, mida täheldati üksnes klaritromütsiini manustamisel. Kahe ravimi koosmanustamisel piiratud aja jooksul uuritud annustes/ravimvormides ei ole annuse kohandamine vajalik. Pehme želatiinkapsli ravimvormiga tehtud ravimite koostoimete uuringutest saadud vaatlusandmed ei pruugi olla ülekantavad sakvinaaviiri kõvade želatiinkapslite kasutamisel tekkivatele toimetele. Üksnes sakvinaaviiriga tehtud ravimite koostoimete uuringutest saadud vaatlusandmed ei pruugi olla ülekantavad toimetele, mida täheldatakse ravimisel sakvinaaviiri/ritonaviiriga. Kui sakvinaaviiri manustatakse koos ritonaviiriga, peab arvestama ritonaviiri võimaliku toimega klaritromütsiinile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed klaritromütsiini kasutamise kohta rohkem kui 200-l naisel raseduse esimesel trimestril ei näita selgeid teratogeenseid toimeid ega kõrvaltoimeid vastsündinu tervisele. Andmed, mis on saadud piiratud hulgalt raseduse esimesel trimestril eksponeeritud naistelt, näitavad võimalikku suurenenud riski raseduse katkemiseks. Praegu ei ole muud asjakohased epidemioloogilised andmed kättesaadavad. Loomkatsete andmed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Oht inimesele ei ole selge. Klaritromütsiini võib raseduse ajal kasutada ainult pärast kasu/riski hoolikat hindamist.

Imetamine

Klaritromütsiin ja selle aktiivne metaboliit erituvad rinnapiima. Seetõttu võib rinnapiima saaval vastsündinul esineda kõhulahtisust ja limaskestade seeninfektsioone, mille tõttu tuleb võib olla rinnaga toitmine katkestada. Tuleb meeles pidada sensibiliseerimise võimalust. Ravi kasulikkust emale tuleb võrrelda võimalike riskidega imikule.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele. Enne auto juhtimist või masinate käsitlemist tuleb võtta arvesse, et ravimiga seoses võivad tekkida pearinglus, peapööritus, segasus ja desorientatsioon. Nägemishäired ja hägune nägemine võivad mõjutada patsiendi võimet juhtida autot või käsitleda masinaid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad ja tavalisemad klaritromütsiiniga seotud kõrvaltoimed nii täiskasvanutel kui ka lastel on kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ning maitsetundlikkuse muutused. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja kooskõlas makroliidantibiootikumide teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8 osa b).

Kliinilistes uuringutes ei olnud olemasoleva mükobakteriaalse infektsiooniga või infektsioonita patsientide vahel olulist erinevust nende seedetrakti kõrvaltoimete esinemissageduses.

b. Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Järgnev tabel esitab kõrvaltoimed, mida on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt klaritromütsiini suukaudse suspensiooni graanulitega.

Kõrvaltoimed, mida peetakse vähemalt tõenäoliselt seotuks klaritromütsiiniga, on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (kõrvaltoimed turuletulekujärgsest kogemusest; ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: kandidiaas, infektsioon, tupeinfektsioon

Teadmata: pseudomembranoosne koliit, erüsiipel

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: leukopeenia, trombotsüteemia

Teadmata: agranulotsütoos, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkus

Teadmata: anafülaktilised reaktsioonid, angioödem

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: anoreksia, söögiisu vähenemine

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus

Aeg-ajalt: ärevus, närvilisus

Teadmata: psühhootilised häired, segasusseisund, depersonalisatsioon, depressioon, desorientatsioon, hallutsinatsioonid, ebatavalised unenäod

Närvisüsteemi häired

Sage: düsgeusia, peavalu, maitsetundlikkuse muutused

Aeg-ajalt: pearinglus, unisus*, treemor

Teadmata: krampid, ageusia, parosmia, anosmia, paresteesia

Silma kahjustused

Teadmata: nägemishäired, ähmane nägemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: peapööritus, kuulmise halvenemine, tinnitus

Teadmata: kurtus

Südame häired

Aeg-ajalt: QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil*, südamepekslemine

Teadmata: *torsade de pointes**, ventrikulaarne tahhükardia*, ventrikulaarne fibrillatsioon

Vaskulaarsed häired

Teadmata: verejooksud[#]

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus*, oksendamine, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu

Aeg-ajalt: gastriit, stomatiit, glossiit, kõhukinnisus, suukuivus, röhitsused, soolegaasid

Teadmata: äge pankreatiit, hammaste ja keele värvuse muutused

Maksa ja sapiteede häired

Sage: kõrvalekalded maksafunktsiooni testides

Aeg-ajalt:alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine

Teadmata: maksapuudulikkus*, hepatotsellulaarne ikterus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, hüperhidroos

Aeg-ajalt: kihelus, urtikaaria, makulopapulaarne lööve

Teadmata: Stevensi-Johnsoni sündroom* ja toksiline epidermaalne nekrolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), akne, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: lihasspasmid

Teadmata: müopaatia

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: pürekxia, astenia

Uuringud

Teadmata: INR'i (*International Normalized Ratio*) pikenemine[#], protrombiini aja pikenemine[#], uriini ebanormaalne värvus

* vt lõik a)

vt lõik c)

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mõnede rabdomüolüüsi teatiste puhul oli klaritromütsiini manustatud samal ajal statiinide, fibraatide, kolhitsiini või allopurinooliga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Klaritromütsiini ja triasolaami samaaegsel kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud ravimite vahelistest koostoimetest ning toimetest kesknärvisüsteemile (KNS) (nt somnolentsus ja segasus). Soovitav on patsiente jälgida tugevnenud farmakoloogiliste toimete suhtes KNS-ile (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühm: kõrvaltoimed immuunpuudulikkusega patsientidel (vt lõik e)

d. Lapsed

6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel on läbi viidud kliinilisi uuringuid klaritromütsiini lastele mõeldud suspensiooniga. Seetõttu tuleb alla 12-aastastel lastel kasutada klaritromütsiini lastele mõeldud suspensiooni.

Arvatakse, et kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel samasugused kui täiskasvanutel.

e. Teised patsientide erirühmad

Immuunpuudulikkusega patsiendid

AIDS-i korral ja teistel immuunpuudulikkusega patsientidel, kellel raviti mükobakteriaalseid infektsioone pikka aega suurte klaritromütsiini annustega, oli sageli raske eristada tõenäoliselt klaritromütsiini manustamisest tingitud kõrvaltoimeid kaasuvatest inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) haiguse nähtudest või samaaegsest haigestumisest.

Klaritromütsiini ööpäevases koguannuses 1000 mg ja 2000 mg saanud täiskasvanud patsientidel olid kõige sagemini kirjeldatud kõrvaltoimed iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse muutused, kõhuvalu, kõhulahtisus, nahalööve, soolegaasid, peavalu, kõhukinnisus, kuulmishäired, seerumi glutamaadi-oksaloatsetaadi-transaminaasi (SGOT) ja seerumi glutamaadi-püruvaadi-transaminaasi (SGPT) sisalduse suurenemine. Lisaks esines harva düspnoed, unetust ja suukuivust. Patsientidel, keda raviti 1000 mg ja 2000 mg annustega, oli esinemused samasugused, kuid patsientidel, kes said ööpäevase koguannusena 4000 mg klaritromütsiini, oli kõrvaltoimete esinemissagedus ligikaudu 3...4 korda suurem.

Sellistel immuunpuudulikkusega patsientidel hinnati laboratoorseid väärtusi. Analüüsi neid väärtusi, mis jäid konkreetse testi normvahemikust väga kaugele (st väga suured või väga väiksed). Nende kriteeriumite põhjal oli ligikaudu 2...3%-l patsientidest, kes said ööpäevas 1000 mg või 2000 mg klaritromütsiini, ebanormaalselt suur SGOT ja SGPT sisaldus ning ebanormaalselt väike valgete vereliblede ja vereliistakute hulk. Väiksemal protsendil kahe annustamisrühma patsientidest oli suurenenud ka vere ureaalämmastiku sisaldus. Ööpäevas 4000 mg saanud patsientidel täheldati veidi suuremat väärtuste kõrvalekallete esinemissagedust kõikide näitajate osas, välja arvatud valgete vereliblede hulk.

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

Mürgistuse sümptomid

Teadetest selgub, et klaritromütsiini suurte annuste sissevõtmisel võib oodata seedeelundkonna sümptomite teket. Üks patsient, kellel oli anamneesis bipolaarne häire, neelas 8 grammi klaritromütsiini ning tal ilmnisid vaimse seisundi muutus, paranoiline käitumine, hüpokaleemia ja hüpokseemia.

Intoksikatsiooni ravi

Üleannustamise korral ei ole spetsiifilist antidooti. Sarnaselt teistele makroliididele, ei saa klaritromütsiinisaldust seerumis eeldatavasti oluliselt mõjutada hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsiga.

Üleannustamisega kaasnevaid kõrvaltoimeid tuleb ravida imendumata ravimi kohese eemaldamisega ja toetavate meetmetega. Väga harva võib esineda raskeid ägedaid allergilisi reaktsioone, nt anafülaktilist šokki. Esimeste ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ilmnemisel tuleb ravi klaritromütsiiniga katkestada ja võtta viivitamatult tarvitusele vajalikud meetmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Üldised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: makroliidid.
ATC-kood: J01FA09.

Toimemehhanism

Klaritromütsiin on poolsünteesiline erütromütsiini derivaat. Selle antibakteriaalne toime põhineb seondumisel tundlike bakterite ribosoomi 50-nda alaühikuga ja valgusünteesi inhibeerimisel. Klaritromütsiinil on tugev toime väga erinevate aeroobsete ja anaeroobsete grampositiivsete ning gramnegatiivsete mikroorganismide vastu. Üldiselt on klaritromütsiini minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIK) kaks korda väiksemad kui erütromütsiinil.

Klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit omab samuti antibakteriaalset aktiivsust. Selle metaboliidi MIK on sama suur või kaks korda suurem kui lähteühendi oma, kuid *Haemophilus influenzae* suhtes on 14-hüdroksümetaboliit kaks korda aktiivsem kui lähteühend.

FK/FD suhe

Klaritromütsiin jaotub ulatuslikult keha kudedes ja vedelikes. Tingituna suurest koeläbivusest on intratsellulaarsed kontsentratsioonid suuremad kui seerumikontsentratsioonid. Kõige olulisemaid farmakodünaamilisi parameetreid, mis ennustavad makroliidide aktiivsust, ei ole lõplikult kindlaks tehtud. Aeg, mille jooksul kontsentratsioon ületab MIK (T/MIK), võib klaritromütsiini efektiivsusega kõige paremini korreleeruda, kuid et klaritromütsiini kontsentratsioonid respiratoorsetes kudedes ja epiteelkihi vedelikes on suuremad kui plasmas, ei pruugi plasmakontsentratsioonidel põhinevate parameetrite kasutamine ennustada täpselt hingamisteede infektsioonide ravivastust.

Resistentsusmehhanism

Makroliidantibiootikumide vastaste resistentsusmehhanismide hulka kuulub antibiootikumi sihtkoha muutumine või põhinevad need antibiootikumi modifitseerimisel ja/või aktiivsel väljavoolul. Resistentsuse väljakujunemist võivad vahendada kromosoomid või mikroobidesse sisenevad ja nende osaks saavad plasmiidid. Makroliidide suhtes resistentsed bakterid toodavad ensüüme, mis põhjustavad residuaalse adeniini metüleerimist ribosomaalsel RNA-l ja seega takistavad antibiootikumi seondumist ribosoomiga.

Makroliidide suhtes resistentsedel mikroorganismidel on üldjuhul ristresistentsus linkoosamiidide ja streptogramiin B suhtes, mis põhineb ribosoomi seondumiskoha metüleerimisel. Klaritromütsiin on samuti selle ensüümi tugev indutseerija. Lisaks on makroliididel bakteriostaatiline toime, inhibeerides ribosoomide peptidültransferaasi.

Klaritromütsiini, erütromütsiini ja asitromütsiini vahel eksisteerib täielik ristresistentsus. Metitsilliini- ja oksatsilliiniresistentsed stafülokokid (MRSA) ning penitsilliiniresistentne *Streptococcus pneumoniae* on

resistentsed kõikidele praegu saadaolevatele beetalaktaamantibiootikumidele ja makroliididele, nagu klaritromütsiin.

Tundlikkuse piirid

Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee (EUCAST, *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*) on kindlaks määranud järgmised klaritromütsiini tundlikkuse piirid, mis eraldavad tundlikke organisme resistentsetest (20.12.2010, versioon 1.2).

Patogeenid	Liigispetsiifilised klaritromütsiini tundlikkuse piirid ^{B,C}	
	Tundlik ≤ (mg/l)	Resistentne > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> rühmad A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^D	0,25	0,5
Teised streptokokid	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Grampositiivsed anaeroobid (välja arvatud <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Gramnegatiivsed anaeroobid	-	-
Mitte-liigispetsiifilised tundlikkuse piirid ^A	IE	IE

A. Mitte-liigispetsiifilised tundlikkuse piirid on määratud peamiselt FK/FD andmete alusel ega sõltu kindlate liikide MIK jaotustest. Neid kasutatakse ainult tabelis ja järelmärkustes mittemainitud liikide puhul.

Makroliidide, linkosamiidide ja streptogramiinide mitte-liigispetsiifiliste tundlikkuse piiride arvutamiseks kasutatud farmakodünaamilised andmed ei ole siiski üheselt selged, seetõttu IE.

B. Erütromütsiini võib kasutada loetletud bakterite ravim tundlikkuse määramiseks teiste makroliidide suhtes (asitromütsiin, klaritromütsiin ja roksitromütsiin).

C. Klaritromütsiini kasutatakse *H. pylori* eradikatsiooniks (MIK ≤ 0,25 mg/l metsikut tüüpi isolaatide jaoks).

D. *H. influenzae* makroliidi MIK ja kliinilise tulemuse vaheline korrelatsioon on nõrk. Seetõttu seati makroliidide ja sellega seotud antibiootikumide tundlikkuse piirid nii, et metsikut tüüpi *H. influenzae* langeks vahepealsesse kategooriasse.

IE näitab, et ei ole piisavalt tõendeid, pidamaks kõnesolevat liiki sobivaks sihtmärgiks ravimi kasutamisel.

Klaritromütsiini kasutatakse *H. pylori* eradikatsiooniks; minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK) on ≤ 0,25 mikrogrammi/ml, mille on kehtestanud tundlikkuse piirina kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Tundlikkus

Omandatud resistentsuse levimus võib ajas ja geograafiliselt teatud liikide suhtes erineda ning seetõttu on eriti raskete infektsioonide ravimisel soovitatav lähtuda kohalikust teabest. Kui kohalik teave resistentsuse kohta muudab ravimi kasulikkuse küsitavaks vähemalt mõnede infektsioonitüüpide korral, tuleb vajadusel küsida nõu ekspertidelt.

Patogeenid, mille puhul ravimresistentsus võib kujutada probleemi: resistentsuse levimus on vähemalt ühes Euroopa Liidu riigis 10% või rohkem

Tavaliselt tundlikud liigid
Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

<p><i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus rühm F</i> Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> Anaeroobid <i>Clostridium spp.</i>, välja arvatud <i>C. difficile</i> Muud mikroorganismid <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Clamydophilapsitacci</i> <i>Mycobacterium spp.</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>Liigid, mille puhul võib olla probleemiks omandatud resistentsus</p>
<p>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid <i>Enterococcus spp.</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliini suhtes tundlik ja metitsilliiniresistentne+) <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus rühmad A*, B, C, G</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>*+ Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Haemophilus influenzae</i>§ <i>Helicobacter pylori</i> Anaeroobid <i>Bacteroides spp.</i> <i>Peptococcus / Peptostreptococcus spp.</i></p>
<p>Loomupäraselt resistentsed organismid</p>
<p>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaeroobid <i>Fusobacterium spp.</i> Muud mikroorganismid <i>Mycobacterium tuberculosis</i></p>

≥ 10% resistentsed vähemalt ühes Euroopa Liidu riigis

* Liigid, mille vastast efektiivsust on näidatud kliinilistes uuringutes (kui on tundlikud)

+ Tähistab liike, mille puhul ühes või enamas EL-i paigas/riigis/piirkonnas on täheldatud kõrget resistentsuse määra (st kõrgemat kui 50%)

§ Makroliidide ja sellega seotud antibiootikumide tundlikkuse piirid seati nii, et metsikut tüüpi *H. influenzae* langeks vahepealsesse kategooriasse.

Muu teave

Streptococcus pneumoniae ja *Streptococcus spp.* tundlikkust ja resistentsust klaritromütsiini suhtes saab ennustada erütromütsiini proovidega.

Suurem osa kontrollitud randomiseeritud kliinilistest uuringutest saadud kliinilistest kogemustest näitab, et klaritromütsiini kasutamisel 500 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis muu antibiootikumiga, nt amokitsilliini või metronidasooliga ja nt omeprasooliga (antuna sobivas koguses) 7 päeva jooksul mao ja kaksteistsõrmiksoole haavandtõvega patsientidel on *H. pylori* eradikatsiooni määr > 80%. Oodatult oli eradikatsioon märkimisväärselt vähem efektiivne neil patsientidel, kellelt oli alguses eraldatud

metronidasooli suhtes resistentne *H. pylori*. Sellest tulenevalt peab *H. pylori* eradikatsiooniks sobiva ravikombinatsiooni valimisel võtma arvesse kohalikke ravijuhiseid ja kohalikku teavet resistentsuse levimuse kohta. Lisaks tuleb püsiva infektsiooniga patsientidel uue kordusraviskeemi puhul arvestada sekundaarse resistentsuse (alguses tundlike tüvedega patsientidel) võimalikku teket antimikroobse ravimpreparaadi suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klaritromütsiin imendub seedetraktist (peamiselt tühisoolest) kiiresti ja hästi, kuid läbib pärast suukaudset manustamist ulatusliku presüsteemse metabolismi. 250 mg klaritromütsiini tableti absoluutne biosaadavus on ligikaudu 50%. Suspensiooni biosaadavus on sama suur või veidi suurem kui tablettide biosaadavus. Suspensiooni farmakokineetiline profiil lastel vastab suspensiooni farmakokineetilisele profiilile täiskasvanutel. Toit lükkab imendumist veidi edasi, kuid ei mõjuta biosaadavuse ulatust. Seetõttu võib klaritromütsiini võtta sõltumata toidust. Tingituna oma keemilisest struktuurist (6-O-metüülertromütsiin) on klaritromütsiin üsna vastupidav lagundamisele maohappe poolt. Täiskasvanutel, kellele manustati suu kaudu 250 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas, olid maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 1...2 mikrogrammi/ml. Pärast 500 mg klaritromütsiini manustamist kaks korda ööpäevas oli maksimaalne plasmakontsentratsioon 2,8 mikrogrammi/ml. Pärast annustamisskeemi 7,5 mg/kg kaks korda ööpäevas keskmiselt üheksandat annust täheldati lastel järgmisi klaritromütsiini tasakaalukontsentratsiooni parameetreid: C_{\max} 4,60 mikrogrammi/ml, AUC 15,7 mikrogrammi*tund/ml ja T_{\max} 2,8 tundi. 14-OH metaboliidi vastavad keskmised väärtused olid 1,64 mikrogrammi/ml, 6,69 mikrogrammi*tund/ml ja 2,7 tundi.

Pärast kaks korda ööpäevas 250 mg klaritromütsiini manustamist saavutab mikrobioloogiliselt aktiivne 14-hüdroksümetaboliit maksimaalse plasmakontsentratsiooni 0,6 mikrogrammi/ml. Tasakaalukontsentratsioon saabub pärast kahepäevast annustamist.

Jaotumine

Klaritromütsiin liigub hästi erinevatesse keharuumidesse ja selle hinnanguline jaotusruumala on 200...400 l. Klaritromütsiini kontsentratsioon mõnedes kudedes on mitu korda suurem kui ringluses oleva toimeaine sisaldus. Suurenenud kontsentratsioone on leitud nii tonsillides kui ka kopsukoes. Klaritromütsiin läbib ka mao limaskesta.

Raviks kasutatavate kontsentratsioonide juures on ligikaudu 70% klaritromütsiinist seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon ja eritumine

Klaritromütsiini metaboliseeritakse kiiresti ja ulatuslikult maksas. Maksas toimuv metabolism on seotud P450 tsütokroomisüsteemiga. Kirjeldatakse kolme metaboliiti: N-demetüülklaritromütsiin, dekladinosüülklaritromütsiin ja 14-hüdroksüklaritromütsiin.

Tingituna hepaatilise metabolismi küllastumisest suurte annuste puhul on klaritromütsiini farmakokineetika mittelineaarne. Kaks korda ööpäevas 250 mg klaritromütsiini manustamisel oli eliminatsiooni poolväärtusaeg 2...4 tundi, mis kaks korda ööpäevas 500 mg klaritromütsiini manustamisel pikenes 5 tunnini. Pärast kaks korda ööpäevas 250 mg klaritromütsiini manustamist, kui manustati 250 mg iga 12 tunni tagant, oli aktiivse 14-hüdroksümetaboliidi poolväärtusaeg vahemikus 5...6 tundi.

Ligikaudu 20...40% klaritromütsiinist eritatakse muutumatul kujul uriiniga. Annuse suurendamisel see osakaal suureneb. Lisaks eritatakse 10...15% uriiniga 14-hüdroksümetaboliidina. Ülejäänud eritatakse roojaga. Kui annust ei vähendata, suurendab neerupuudulikkus klaritromütsiini sisaldust plasmas. Plasma kogukliirens on hinnanguliselt ligikaudu 700 ml/min (11,7 ml/s) ja neerukliirens ligikaudu 170 ml/min (2,8 ml/s).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus: vähenenud neerutalitlus põhjustab klaritromütsiini ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

4-nädalastes loomkatsetes leiti, et klaritromütsiini toksilisus on seotud annuse suuruse ja ravi kestusega. Kõikide liikide puhul täheldati toksilisuse esimesi märke maksas, kus koertel ja ahvidel täheldati kahjustusi 14 päeva jooksul. Sellise toksilisusega seotud süsteemse ekspositsiooni taseme üksikasju ei teata, kuid toksilised annused (300 mg/kg ööpäevas) olid selgelt suuremad kui inimestele soovitatavad raviannused. Muud kahjustatud koed olid magu, tüümus ja muud lümfikoed ning neerud. Raviannuste lähedaste annuste juures esines konjunktiviiti ja pisaravoolust ainult koertel. Väga suurte annuste korral (400 mg/kg ööpäevas) tekkis mõnedel koertel ja ahvidel sarvkesta läbipaistmatus ja/või ödeem. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitasid, et klaritromütsiinil puudub genotoksiline potentsiaal.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud näitasid, et kliinilisest annusest kaks korda suuremate klaritromütsiini annuste manustamine küülikutele (iv) ja kliinilisest annusest kümme korda suuremate annuste manustamine ahvidele (po) suurendas iseeneslike abortide esinemissagedust. Need annused olid seotud emapoolse toksilisusega. Embrüotoksilisust ega teratogeensust rottidel tehtud uuringutes üldiselt ei täheldatud. Kahes uuringus, mille käigus rottidele anti annuseid 150 mg/kg ööpäevas, täheldati siiski kardiovaskulaarseid vääramisi. Kliinilisest annusest 70 korda suuremate annuste juures oli hiirtel suulaelõhe esinemus muutlik (3...30%).

Klaritromütsiini on leitud imetavate loomade piimas.

Kolmepäevastel hiirtel ja rottidel olid LD₅₀ väärtused ligikaudu poole väiksemad kui täiskasvanud loomadel. Noorloomadel ilmnes täiskasvanutega sarnane toksilisuse profiil, ehkki mõnedes uuringutes on teatatud suurenenud nefrotoksilisusest vastsündinud rottidel. Noorloomadel on täheldatud ka erütrotsüütide, trombotsüütide ja leukotsüütide hulga vähest kahanemist.

Klaritromütsiini kartsinogeensust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188

Povidoon K 30 (E1201)

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 6000

Titaandioksiid (E171)

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1 : 1)

Trietüültsitraat (E1505),

Glütseroolmonostearaat

Polüsorbaat 80 (E433)

Sahharoos

Maltodekstriin

Kaaliumsorbaat (E202)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Ksantaankummi (E415)

Puuviljapunši maitseaine (looduslikud ja tehiskud maitseained, sealhulgas maltodekstriin, modifitseeritud tärklis ja maltool).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: 14 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: Hoida temperatuuril kuni 25° C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

60 ml, 120 ml ja 240 ml HDPE pudelid lastekindla PP keeratava korgiga ning suukaudne PE/PP mõõtesüstal (5 ml), millel on täitmismärgid 2,5 ml, 3,75 ml ja 5,0 ml ja/või PE/PP (polüetüleenist/polüpropüleenist) mõõtelusikas täitmismärkidega 1,25 ml, 2,5 ml ja 5,0 ml.

Pakendi suurused:

1 pudel sisaldab 34,1 g suukaudse suspensiooni graanuleid 50 ml kasutamiskõlblik suspensiooni jaoks (vajalik veekogus 29,5 ml) või

41 g suukaudse suspensiooni graanuleid 60 ml kasutamiskõlblik suspensiooni jaoks (vajalik veekogus 35,4 ml) või

54,6 g suukaudse suspensiooni graanuleid 80 ml kasutamiskõlblik suspensiooni jaoks (vajalik veekogus 47,2 ml) või

68,3 g suukaudse suspensiooni graanuleid 100 ml kasutamiskõlblik suspensiooni jaoks (vajalik veekogus 59,0 ml) või

81,9 g suukaudse suspensiooni graanuleid 120 ml kasutamiskõlblik suspensiooni jaoks (vajalik veekogus 70,8 ml)..

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pudelid tuleb täita kahe kolmandikuga vajaminevast veekogusest, loksutada põhjalikult, seejärel täita veega kuni märgini ja loksutada uuesti. Enne iga kasutamist tuleb pudelit tugevasti loksutada.

Pärast ravimpreparaadi veega manustamiskõlblikuks muutmist tekib valge kuni beež suspensioon.

Kui annus manustatakse suukaudsest annustamissüstlast, tuleb süstla adapter sisestada pudelikaela.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

774012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.01.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.04.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2020