

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lekoklar XL 500 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet modifitseeritult vabastav tablett sisaldab 500 mg klaritromütsiini.

INN: *Clarithromycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

Tumekollased, ovaalse kujuga, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega kaetud, vanillilõhnalised tabletid, pikkusega u 20 mm, mille ühele küljele on pressitud "500" ja teisele "CXL".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klaritromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel:

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

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 penitsilliiniresistentne *Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (esineb resistentsid tüvesid), *Ureaplasma urealyticum*.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhised.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid

Soovitav annus on üks 500 mg-ne tablett ööpäevas, koos toiduga. Raskete infektsioonide korral võib ööpäevase annuse suurendada kahe 500 mg-se tabletini ööpäevas. Tavaliselt kestab ravi 7...14 päeva.

Alla 12-aastased lapsed

Lekoklar XL 500 mg ei sobi toimeaine suure sisalduse tõttu alla 12-aastastele lastele. Alla 12-aastastel lastel kasutada lastele mõeldud klaritromütsiini suspensiooni.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole ravimi annuste kohandamine vajalik (välja arvatud tõsise neerukahjustuse korral).

Neerukahjustusega patsiendid Neerupuudulikkusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <30 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust poole võrra vähendada. Tavaannus on 250 mg üks kord ööpäevas või raskemate infektsioonide korral 250 mg kaks korda ööpäevas. Nendel patsientidel ei tohi ravi kesta üle 14 päeva. Lekoklar XL 500 mg toimeainet modifitseeritud vabastav tablett ei sobi neerukahjustusega patsientidele, sest seda ei saa poolitada.

4.3 Vastunäidustused

Klaritromütsiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus makroliid-antibiootikumide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Kuna annust ei saa 500 mg-lt ööpäevas vähendada, on klaritromütsiini toimeainet modifitseeritud vabastava tableti kasutamine vastunäidustatud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens <30 ml/min. Kõiki teisi ravimvorme võib selles patsientide rühmas kasutada.

Klaritromütsiini ei tohi manustada koos järgmiste ravimitega: astemisool, tsisapriid, pimosiid, terfenadiin kuna selle tagajärjel võib pikeneda QT-intervall ja tekkida südamerütmi häired, sh ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste virvendus ja *torsades de pointes* (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine koos tikagreloori või ranolasiiniga on vastunäidustatud.

Vastunäidustatud on klaritromütsiini samaaegne manustamine koos ergotamiini või dihüdroergotamiiniga, sest see võib põhjustada tungaltera mürgistust.

Klaritromütsiini ei tohi anda patsientidele, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenedamine või ventrikulaarne arütmia, sh *torsades de pointes* (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekke ohu tõttu ei tohi klaritromütsiini samaaegselt kasutada koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinid) lovastatiini või simvastatiiniga, mis metaboliseeruvad ulatuslikult CYP3A4 kaudu (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini ei tohi manustada hüpokaleemiaga patsientidele (QT-intervalli pikenedamise oht).

Klaritromütsiini ei tohi manustada raske maksapuudulikkusega patsientidele, kellel on kaasnev neerukahjustus.

Nagu teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite puhul, ei tohi ka klaritromütsiini kasutada patsientidel, kes võtavad kolhitsiini.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedatel (eriti raseduse esimese kolme kuu jooksul) tuleb enne klaritromütsiini määramist hoolikalt kaaluda kasu/riski suhet (vt lõik 4.6).

Ettevaatus on vajalik ravimi manustamisel raske neerupuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.2).

Klaritromütsiin eritub peamiselt maksa kaudu. Seetõttu tuleb maksafunktsiooni häirega patsientidele antibiootikumi manustada ettevaatusega. Ettevaatus on vajalik ka klaritromütsiini manustamisel keskmise kuni raske neerukahjustusega patsientidele.

Kirjeldatud on surmaga lõppenud maksapuudulikkuse juhte (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis eelnevalt olla maksahaigus või kasutasid nad teisi hepatotoksilisi ravimeid. Maksahaigusele iseloomulike tunnuste ja sümptomite (nt isutus, kollatõbi, uriini tumedaks värvumine või kõhu valulikkus) tekkimisel peavad patsiendid ravi lõpetama ning arsti poole pöörduma.

Pseudomembranoosse koliidi tekkest on teatatud peaaegu kõikide antibiootikumide puhul (sealhulgas makroliidid) ning selle raskusaste võib olla kerge kuni eluohtlik. Peaaegu kõigi antibakteriaalsete preparaatide, sh ka klaritromütsiini kasutamisel on teatatud *Clostridium difficile*'ga seotud kõhulahtisusest (CDAD), mille raskusaste võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini. Antibiootikumravi muudab normaalset soole mikrofloorat, mistõttu on võimalik *C. difficile* ülekasv. CDAD teket peab kaaluma kõikidel patsientidel, kellel tekib antibiootikumravi järgselt kõhulahtisus. Kuna CDAD tekkest on teatatud kahe kuu jooksul pärast antibakteriaalsete ravimite manustamist, on vajalik hoolikas meditsiiniline anamnees. Seetõttu tuleb näidustusele vaatamata kaaluda klaritromütsiinravi katkestamist. Tuleb läbi viia mikrobioloogiline analüüs ning alustada sobiva raviga. Vältida tuleb peristaltikat pärssivate ravimite kasutamist.

Turuletulekuärgselt on klaritromütsiini ja kolhitsiini kooskasutamisel teatatud kolhitsiini toksilisest toimest, eriti eakatel patsientidel. Osad juhud tekkisid neerupuudulikkusega patsientidel. Mõnel nendest patsientidest on teatatud surmast (vt lõik 4.5). Klaritromütsiini ja kolhitsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)..

Ettevaatus on vajalik klaritromütsiini samaaegsel manustamisel triasolobensodiasepiinidega (nt triasolaam ja midasolaam) (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on vajalik klaritromütsiini samaaegsel manustamisel teiste ototoksiliste preparaatidega, eriti aminoglükosiididega. Ravi ajal ja pärast ravi tuleb jälgida vestibulaarset ja kuulmisfunktsiooni.

QT-intervalli pikenemise ohu tõttu tuleb klaritromütsiini ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on koronaararteri haigus, raske südamepuudulikkus, hüpomagneseemia või bradükardia (<50 lööki minutis) ning samuti samaaegsel kasutamisel teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega (vt lõik 4.5). Klaritromütsiini ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud pikenenud QT-intervall või kellel on anamneesis vatsakeste arütmia (vt lõik 4.3).

Pneumoonia: Arvestades *Streptococcus pneumoniae* resistentsust makroliidide suhtes, tuleb enne klaritromütsiini määramist keskkonnatekkelise pneumoonia raviks määrata tundlikkust. Haiglas omandatud pneumoonia puhul tuleb klaritromütsiini kasutada kombinatsioonis sobivate täiendavate antibiootikumidega.

Kerge kuni mõõduka raskusastmega naha ja pehmete kudede infektsioonid: Nende infektsioonide kõige sagedasemad tekitajad on *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pyogenes* ning mõlemad võivad makroliidide suhtes resistentsed olla. Seetõttu on oluline määrata tundlikkust. Juhtudel, kus beetalaktaamantibiootikume ei saa kasutada (nt allergia), võivad esmavaliku preparaatideks olla teised antibiootikumid (nt klindamütsiin). Praegu peetakse makroliide oluliseks vaid mõnede naha ja pehmete kudede infektsioonide puhul nt *Corynebacterium minutissimum*'i põhjustatud infektsioonid (erütrasm), *acne vulgaris* ja erüsiipelas ning juhtudel, kus penitsilliinravi ei saa kasutada.

Raskekujuliste ägedate ülitundlikkusreaktsioonide puhul (anafülaksia, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs) tuleb ravi klaritromütsiiniga koheselt katkestada ning kiirelt alustada vastava raviga.

Ettevaatlik tuleb olla klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel tsütokroom CYP3A4 ensüümi indutseerivate ravimitega (vt lõik 4.5).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (satiinid): vastunäidustatud on klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga (vt lõik 4.3). Ettevaatlik tuleb olla, kui klaritromütsiini määratakse koos teiste statiinidega. Klaritromütsiini ja statiine samaaegselt võtvatel patsientidel teatatud rabdomüolüüsi juhtudest. Patsiente tuleb jälgida müopaatia tunnuste ja sümptomite osas. Kui ei ole võimalik vältida klaritromütsiini ja satiinide samaaegset kasutamist, on soovitatav määrata väikseim registreeritud satiinide annus. Kaaluda tuleb CYP3A metabolismist mittesõltuva statiini kasutamist (nt fluvastatiin või pravastatiin).

Suukaudsed hüpoglükeemilised preparaadid/Insuliin: klaritromütsiini ja suukaudsete hüpoglükeemiliste preparaatide (nagu sulfonüüluuread) ja/või insuliini samaaegne kasutamine võib põhjustada märkimisväärse hüpoglükeemia tekke. Soovitav on hoolikalt jälgida glükoosisisaldust (vt lõik 4.5).

Suukaudsed antikoagulandid: klaritromütsiini samaaegsel manustamisel varfariiniga esineb risk tõsise hemorraagia tekkeks ning INR ja protrombiini aja väärtuste märkimisväärselt tõusuks (vt lõik 4.5). Klaritromütsiini ja suukaudsete antikoagulantide samaaegsel kasutamisel tuleb patsientidel korduvalt INR ja protrombiini aega määrata.

Ravimresistentsete organismide puhul võib *H. pylori* infektsiooni ravimiseks välja valida mistahes mikroobivastase ravimi (nt klaritromütsiini) kasutamise.

Nagu ka teiste antibiootikumide puhul, võib pikaajaline kasutamine põhjustada mittetundlike bakterite ja seente suurenenud koloniseerumise. Superinfektsioonide tekkimisel tuleb alustada sobiva raviga.

Samuti tuleb tähelepanu pöörata ristresistentsuse võimalusele klaritromütsiini ja teiste makroliidide ning ka klaritromütsiini ja linkomütsiini või klindamütsiini vahel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

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

Tsisapriid, pimosiid, astemisool ja terfenadiin

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

On teatatud, et makroliidid muudavad terfenadiini metabolismi, mis põhjustab terfenadiini sisalduse suurenemisest ning see on mõnikord seotud südame rütmihäiretega, nagu QT-intervalli pikenemine, ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste fibrillatsioon ja *torsade de pointes* (vt lõik 4.3). Ühes uuringus põhjustas klaritromütsiini ja terfenadiini samaaegne manustamine 14 tervel vabatahtlikul terfenadiini happelise metaboliidi sisalduse kahe- kuni kolmekordse suurenemise seerumis ning QT-intervalli pikenemise, mis ei avaldanud kliiniliselt märgatavat toimet. Sarnaseid toimeid on täheldatud astemisooli ja teiste makroliidide samaaegsel manustamisel.

Ergotamiin/dihüdroergotamiin

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

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Samaaegne klaritromütsiini ja lovastatiini või simvastatiini kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest need statiinid metaboliseeruvad ulatuslikult CYP3A4 kaudu ja samaaegne ravi klaritromütsiiniga suurendab nende plasmakontsentratsiooni. See suurendab müopaatia, sh rabdomüolüüsi riski. Patsientidel, kes võtavad klaritromütsiini koos nende statiinidega, on teatatud rabdomüolüüsist. Kui ravi klaritromütsiiniga ei saa vältida, tuleb ravi lovastatiini või simvastatiiniga klaritromütsiinravi ajaks peatada.

Ettevaatlik tuleb olla, kui klaritromütsiini määratakse koos statiinidega. Kui ei ole võimalik vältida klaritromütsiini ja statiinide samaaegset kasutamist, on soovitatav määrata väikseim registreeritud

statiinide annus. Kaaluda tuleb CYP3A metabolismist mittesõltuva statiini kasutamist (nt fluvastatiin). Patsiente tuleb jälgida müopaatia sümptomite suhtes.

Teiste ravimite toimed klaritromütsiini

CYP3A indutseerijad, nagu rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja naistepuna võivad kiirendada klaritromütsiini metabolismi. Seetõttu võib langeda klaritromütsiini subterapeutiline tase ning väheneda tõhusus. Lisaks võib olla vajalik jälgida CYP3A indutseerijate taset plasmas, mis võivad klaritromütsiini CYP3A inhibeeriva toime tõttu suureneda (vt ka manustatud CYP3A4 inhibiitori oluline toote informatsioon). Rifabutiini ja klaritromütsiini samaaegsel manustamisel suurenes rifabutiini ning vähenes klaritromütsiini kontsentratsioon seerumis ja suurenes silma soonkestapõletiku tekke oht.

Järgmised ravimid mõjutavad teadaolevalt või arvatavalt klaritromütsiini tsirkuleerivat kontsentratsiooni; vajalikuks võib osutuda klaritromütsiini annuse kohandamine või alternatiivse ravi kaalumise.

Efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin

Tugevad tsütokroom P450 metabolismi süsteemi indutseerijad nagu efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin võivad kiirendada klaritromütsiini metabolismi ja seega vähendada klaritromütsiinisaldust plasmas, samas suurendades ka mikrobioloogiliselt aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini taset. Kuna klaritromütsiini ja 14-OH-klaritromütsiini mikrobioloogilised aktiivsused on erinevate bakterite suhtes erinevad, võib oodatav ravitoime klaritromütsiini ja ensüümi indutseerijate koosmanustamisel nõrgeneda.

Etraviriin

Etraviriin vähendas klaritromütsiini ekspositsiooni, kuid aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioon suurenes. Et 14-OH-klaritromütsiinil on väiksem aktiivsus *Mycobacterium avium*'i kompleksi (MAC) suhtes, võib üldine aktiivsus selle patogeeni suhtes olla vähenenud. Seetõttu tuleb klaritromütsiini asemel kaaluda MAC raviks teisi ravimeid.

Flukonasool

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

Ritonaviir

Farmakokineetiline uuring näitas, et samaaegne 200 mg ritonaviiri iga 8 tunni järel ja 500 mg klaritromütsiini iga 12 tunni järel manustamine põhjustas klaritromütsiini metabolismi märkimisväärselt inhibeerimise. Samaaegsel manustamisel ritonaviiriga suurenes klaritromütsiini C_{max} 31%, C_{min} suurenes 182% ja AUC suurenes 77%. Täheldati 14-OH-klaritromütsiini moodustumise olulist täielikku inhibeerimist. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse vähendamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidel tuleb siiski arvestada järgmiste annuste kohandamisega: Patsientidel, kellel CL_{CR} on 30 kuni 60 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50%. Patsientidel, kellel $CL_{CR} < 30$ ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 75%. Klaritromütsiini annuseid, mis ületavad 1 g ööpäevas ei tohi koos ritonaviiriga manustada.

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

Klaritromütsiini toime teistele ravimitele

CYP3A-põhised koostoimed

Teadaolevalt CYP3A inhibeeriva klaritromütsiini samaaegne manustamine ravimiga, mis peamiselt metaboliseeritakse CYP3A vahendusel, võib olla seotud ravimi kontsentratsioonide suurenemisega, mis võivad tugevdada või pikendada samaaegselt kasutatava ravimi ravi- ja kõrvaltoimeid.

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

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

Järgmised ravimid või ravimirühmad metaboliseeritakse teadaolevalt või arvatavalt sama CYP3A isoensüümi vahendusel: alprasolaam, astemisool, karbamasepiin, tsilostasool, tsisapriid, tsüklosporiin, disopüramiid, tungaltera alkaloidid, lovastatiin, metüülprednisoloon, midasolaam, omeprasool, suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, vt lõik 4.4), pimosiid, kinidiin, rifabutiin, sildenafil, simvastatiin, siroliimus, takroliimus, terfenadiin, triasolaam ja vinblastiin. Ravimid, mis toimivad sarnase mehhanismiga tsütokroom P450 süsteemi teiste isoensüümide vahendusel, on fenütoiin, teofülliin ja valproaat.

Antiarütmikumid

On turustamisjärgseid teateid *torsades de pointes*'i tekkimisest klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel koos kinidiini või disopüramiidiga. Klaritromütsiini samaaegsel manustamisega tuleb elektrokardiogrammil jälgida QT-intervalli pikenemist. Samuti tuleb klaritromütsiinravi ajal jälgida kinidiini ja disopüramiidi kontsentratsioone seerumis. Turustamisjärgselt on olnud teateid hüpoglükeemiast kui samal ajal kasutati klaritromütsiini ja disopüramiidi. Seetõttu tuleb klaritromütsiini ja disopüramiidi samaaegsel kasutamisel jälgida vere glükoosisisaldust.

Suukaudsed hüpoglükeemilised ained/insuliin

Samaaegsel kasutamisel teatud hüpoglükeemiliste ravimitega (nagu nategliniid ja repagliniid) võib CYP3A4 ensüümi inhibeerimine klaritromütsiini poolt olla seotud hüpoglükeemia tekkega. Soovitatakse hoolikas glükoosisisalduse jälgimine.

Omeprasool

Tervetele täiskasvanutele anti klaritromütsiini (500 mg iga 8 tunni järel) kombinatsioonis omeprasooliga (40 mg ööpäevas). Klaritromütsiini samaaegsel manustamisega suurenesid omeprasooli plasma tasakaalukontsentratsioonid (C_{max} , AUC_{0-24} ja $t_{1/2}$ suurenesid vastavalt 30%, 89% ja 34%). Mao pH 24 tunni keskmine väärtus oli 5,2, kui omeprasooli manustati üks ja 5,7, kui omeprasooli manustati koos klaritromütsiiniga.

Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil

Kõik need fosfodiesteri inhibiitorid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A vahendusel ja klaritromütsiini samaaegne manustamine võib CYP3A inhibeerida. Klaritromütsiini manustamine koos sildenafili, tadalafili või vardenafiiliga võib tõenäoliselt põhjustada fosfodiesteri inhibiitori 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 teofüllini või karbamasepiini taseme tõusu, kui üht neist ravimitest manustati koos klaritromütsiiniga. Vajadusel tuleb kaaluda annuse alandamist.

Tolterodiin

Tolterodiini esmane metabolismi rada on tsütokroom P450 2D6 isovormi (CYP2D6) kaudu. Siiski on CYP2D6-vabas populatsiooni alamrühmas identifitseeritud metabolismi rada CYP3A kaudu. Selles populatsiooni alamrühmas põhjustab CYP3A inhibeerimine märgatavalt kõrgemaid tolterodiini kontsentratsioone seerumis. CYP3A inhibiitorite, nt klaritromütsiini olemasolul võib CYP2D6 aeglaselt metaboliseerival populatsioonil osutada vajalikuks tolterodiini annust vähendada.

Triasolobensodiasepiinid (nt alprasolaam, midasolaam, triasolaam)

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 peab vältima. Intravenoosse midasolaami manustamisel koos klaritromütsiiniga tuleb patsienti annuse kohandamise võimaldamiseks hoolikalt jälgida. Samu ettevaatusabinõusid tuleb rakendada ka teistele bensodiasepiinidele, mida metaboliseeritakse CYP3A vahendusel, sh triasolaam ja alprasolaam. Bensodiasepiinide korral, mille eliminatsioon ei sõltu CYP3A-st (temasepaam, nitrasedpaam, lorasedpaam), ei ole kliiniliselt olulised koostoimed klaritromütsiiniga tõenäolised.

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

Teised koostoimed

Aminoglükosiidid

Ettevaatlik tuleb olla, kui klaritromütsiini manustatakse samal ajal teiste ototoksiliste ravimitega, eriti aminoglükosiididega (vt lõik 4.4).

Kolhitsiin

Kolhitsiin on CYP3A ja väljavoolu transportija P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeervad klaritromütsiin ja teised makroliidid CYP3A ja Pgp. Klaritromütsiini ja kolhitsiini koosmanustamisel võib Pgp-i ja/või CYP3A inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia kolhitsiini suurenenud eksponeerituseni. Patsiente tuleb kolhitsiini toksilise toime kliiniliste sümptomite suhtes jälgida (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Digoksiin on väljavoolu transportija P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeervad klaritromütsiin Pgp. Klaritromütsiini ja digoksiini koosmanustamisel võib Pgp inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia digoksiini suurenenud eksponeerituseni. Samaaegselt klaritromütsiini ja digoksiini saavatel patsientidel on turustamisjärgse järelevalve käigus samuti teatatud suurenenud digoksiini kontsentratsioonidest seerumis. Mõnedel patsientidel on avaldunud digoksiini toksilisuse kliinilised nähud, sh potentsiaalselt surmaga lõppevad arütmiaid. Samal ajal kui patsiendid saavad samaaegselt digoksiini ja klaritromütsiini, peab hoolikalt 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 suukaudse zidovudiini imendumist, saab seda koostoimet suures osas vältida, manustades klaritromütsiini ja zidovudiini annused eraldi vaheldumisi 4-tunnise intervalliga. See koostoime ei näi ilmnevat pediaatrilistel HIV-infitseeritud patsientidel, kes võtavad klaritromütsiini suspensiooni koos zidovudiini või dideoksüinosiiniga. Klaritromütsiini manustamisel intravenoosse infusioonina sellist koostoimet tõenäoliselt ei teki.

Fenütoiin ja valproaat

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

Kahesuunalised ravimite koostoimed

Atasanaviir

Klaritromütsiin ja atasanaviir on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid ning ilmneb tõendeid kahesuunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja atasanaviiri (400 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamise tagajärjel suurenes klaritromütsiini ekspositsioon 2-kordselt, 14-OH-klaritromütsiini ekspositsioon vähenes 70% ning atasanaviiri AUC suurenes 28%. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse vähendamine vajalik. Mõõduka neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 30 kuni 60 ml/min) tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50% võrra. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens <30 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 75% võrra, kasutades sobivat klaritromütsiini ravimvormi. Suuremaid klaritromütsiini annuseid kui 1000 mg ööpäevas ei tohi koos proteaasi inhibiitoritega manustada.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Hüpotensiooni riski tõttu tuleb ettevaatlik olla klaritromütsiini ja CYP3A4 kaudu metaboliseeritavate kaltsiumikanali blokaatorite (nt verapamiil, amlodipiin, diltiaseem) samaaegsel manustamisel. Koostoime tõttu võivad suurened nii klaritromütsiini kui ka kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioonid. Klaritromütsiini ja verapamiili samal ajal tarvitavatel patsientidel on täheldatud hüpotensiooni, bradüarütmiaid ja laktatsidoosi.

Itrakonasool

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

Sakvinaviir

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

Verapamiil

Klaritromütsiini ja verapamiili samaaegselt tarvitavatel patsientidel on täheldatud hüpotensiooni, bradüarütmiaid ja laktatsidoosi teket.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Klaritromütsiini kasutamise ohutus raseduse ja rinnaga toitmise ajal ei ole tõestatud. Hiirtel, rottidel, küülikutel ja ahvidel läbi viidud uuringute muutuvatele tulemustele põhinedes ei saa välistada võimalikke kahjulikke toimeid embrüo ja loote arengule. Seetõttu ei soovitata klaritromütsiini raseduse ajal ilma kasu ja riski hoolika kaalumiset kasutada. Klaritromütsiin eritub inimese rinnapiima.

Imetamine

Klaritromütsiini kasutamise ohutus imetamise ajal ei ole tõestatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Enne auto juhtimist ja masinatega töötamist tuleb pidada silmas ravimi võtmisega kaasneva võimalike kõrvaltoimete, nagu pearinglus, vertiigo, segasus ja orientatsioonihäired.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad ja tavalisemad klaritromütsiinraviga seotud kõrvaltoimed täiskasvanutel ja lastel on kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja maitsetundlikkuse häired. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kergekujulised ning sobivad kokku makroliid-antibiootikumide teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8 „Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina“).

Patsientide populatsiooni vahel, kellel on või puuduvad eelnevad mükobakteriaalsed infektsioonid ei ole kliinilistes uuringutes nimetatud seedetrakti kõrvaltoimete esinemissageduses märkimisväärt erinevust.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Järgnev tabel näitab kõrvaltoimeid, millest on teatatud kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal klaritromütsiini toimeainet kiiresti vabastavate tablettide, suukaudse suspensiooni graanulite, süstelahuse pulbri, toimeainet aeglustatult vabastavate tablettide ja toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettide kasutamisel.

Klaritromütsiiniga mõeldavalt seotud kõrvaltoimed on näidatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel järgmist konventsiooni kasutades: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (turuletulekujärgse kogemuse põhjal saadud kõrvaltoimed; ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras juhul, kui seda saab 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 , kandidoos, gastroenteriit ² , infektsioon ³ , vaginaalne infektsioon	Pseudomembranoosne koliit, erüsiipel,
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, neutropeenia ⁴ , trombotsütopeenia ³ , eosinofiilia ⁴	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired ⁵			Anafülaktoide reaktsioon ¹ , ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon, angioödeem
Ainevahetus- ja			Isutus, söögiisu	Hüpoglükeemia ⁶

toitumishäired			vähene mine	
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus, närvilisus ³ , närvivapustus ³	Psühhootiline haigus, segasusseisund, depersonalisatsioon, depressioon, desorientatsioon, hallutsinatsioonid, hirmuunenäod
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia, peavalu, maitsetundlikkuse häired	Teadvuse kadu ¹ , düskineesia ¹ , pearinglus, unisus ⁷ , treemor	Krambid, ageusia, parosmia, anosmia, paresteesia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo, kuulmishäired, kohin kõrvus	Kurtus
Südame häired			Südame seiskumine ¹ , kodade fibrillatsioon ¹ , QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil ⁸ , ekstrasüstolid ¹ , südame pekslemine	<i>Torsade de pointes</i> ⁸ , ventrikulaarne tahhükardia ⁸
Vaskulaarsed häired		Vasodilatsioon ¹		Hemorraagia ⁹
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma ¹ , ninaverejooks ² , kopsuarterite emboolia ¹	
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus ¹⁰ , oksendamine, seedehäired, iiveldus, kõhuvalu	Ösofagiit ¹ , gastroösofageaalne reflukshaigus ² , gastriit, valu pärasooles ² , stomatiit, glossiit, kõhu distensioon ⁴ , kõhukinnisus, suukuivus, rõhatus, kõhupuhitus	Äge pankreatiit, keele ja hammaste värvuse muutus
Maksa- ja sapiteede häired		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	Kolestaas ⁴ , hepatiit ⁴ ,alaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi ja gamma-glutamüültransferaasi taseme suurenemine ⁴	Maksapuudulikkus ¹¹ , hepatotsellulaarne kollatõbi
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, liigne higistamine	Bulloosne dermatiit ¹ , sügelus, urtikaaria, makulopapulaarne lööve ³	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵ , toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁵ , ravimlööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (<i>drug rash with eosinophilia and</i>

				<i>systemic symptoms;</i> DRESS), akne
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Lihasspasmid ³ , lihas- skeleti jäikus ¹ , müalgia ²	Rabdomüolüüs ^{2,12} , müopaatia
Neeru- ja kuseteede häired			Kreatiniinisalduse suurenemine veres ¹ , uureasisalduse suurenemine veres ¹	Neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Flebiit süstekohas ¹	Valu süstekohas ¹ , põletik süstekohas ¹	Halb enesetunne ⁴ , palavik ³ , astenia, valu rindkeres ⁴ , külmavärinad ⁴ , väsimus ⁴	
Uuringud			Kõrvalekalded albumiini ja globuliini suhtes ¹ , alkaalse fosfataasi tõus veres ⁴ , laktaat- dehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres ⁴	INR taseme tõus ⁹ , protrombiini aja pikenemine ⁹ , uriini värvuse muutumine

¹Kõrvaltoimetest on teatatud vaid süstelahuse pulbri kasutamisel

²Kõrvaltoimetest on teatatud vaid toimeainet aeglustatult vabastavate tablettide kasutamisel

³Kõrvaltoimetest on teatatud vaid suukaudse suspensiooni graanulite kasutamisel

⁴Kõrvaltoimetest on teatatud vaid toimeainet kiiresti vabastavate tablettide kasutamisel

^{5,8,10,11,12}Vt lõik 4.8 „Ohutusprofiili kokkuvõte“

^{6,7,9}Vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha flebiit, valu ja põletik ning valu veresoone punkteerimise kohas on spetsiifilised klaritromütsiini intravenoossele ravimvormile.

Mõningatel rabdomüolüüsi juhtudel manustati klaritromütsiini samaaegselt statiinide, fibraatide, kolhitsiini või allopurinooliga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

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

Harva on teatatud klaritromütsiini toimeainet aeglustatult vabastavatest tablettidest patsiendi väljaheites, millest paljud on ilmnenud patsientidel, kellel on lühenenud gastrointestinaalse transiitajaga anatoomilised (sh ileostoom või kolostoom) või funktsionaalsed seedetrakti haigused. Mitmel juhul on tableti jäägid ilmnenud kõhulahtisuse ajal. Patsientidel, kellel on tableti jääke väljaheites ning kelle tervislik seisund ei parane, soovitatakse üle minna klaritromütsiini teisele ravimvormile (nt suspensioon) või teisele antibiootikumile.

Patsientide erigrupp: kõrvaltoimed langenud immuunsusega patsientidel (vt lõik 4.8 „Muud erigrupid“)

Lapsed

Kuuekuustel kuni 12-aastastel lastel on kliinilistes uuringutes kasutatud lastele mõeldud klaritromütsiini suspensiooni. Seetõttu tohib alla 12-aastastel lastel kasutada lastele mõeldud klaritromütsiini suspensiooni. Andmed, mis soovitaksid alla 18-aastaste laste annuse skeemis kasutada klaritromütsiini intravenoosset ravimvormi, on puudulikud.

Oodatavate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel on täiskasvanutega samasugune.

Muud erigrupid

Langenud immuunsusega patsiendid

AIDS-i korral ja teiste langenud immuunsusega patsientidel, kellel raviti mükobakteriaalseid infektsioone pikaajaliselt suurte klaritromütsiini annustega, oli sageli raske eristada tõenäoliselt klaritromütsiini manustamisest tingitud kõrvaltoimeid olemasolevatest HIV haiguse nähtudest või samaaegsest haigestumisest.

Täiskasvanud patsientidel, keda raviti klaritromütsiini ööpäevase koguannusega 1000 mg ja 2000 mg, olid kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed: iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse muutused, kõhuvalu, kõhulahtisus, lööve, kõhupuhitus, peavalu, kõhukinnisus, kuulmishäired, seerumi glutamaat-oksaloatseet transaminaasi (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*; SGOT) ja seerumi glutamaat-püruvaat-transaminaasi (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*; SGPT) kontsentratsioonide tõus. Vähesel sagedusega esines lisaks düspnoed, unetust ja suukuivust. Esinemissagedused olid sarnased patsientidega, keda raviti 1000 mg ja 2000 mg annusega, kuid üldiselt 3...4 korda sagedasemad patsientidel, kes said klaritromütsiini ööpäevases koguannuses 4000 mg.

Nendel langenud immuunsusega patsientidel hinnati laboritulemusi spetsiaalse testiga, analüüsides neid väärtusi väljaspool tõsise kõrvalekalde taset (st äärmiselt kõrge või madal piir). Nende kriteeriumide alusel esinesid ligikaudu 2..3% neist patsientidest, kes said 1000 mg või 2000 mg klaritromütsiini ööpäevas, tõsise kõrvalekaldega tõusnud SGOT ja SGPT väärtused ja ebanormaalselt madalad leukotsüütide ja trombotsüütide väärtused. Väiksemal osal patsientidest nendes kahes annuse grupis olisuurenenud ka vere urea lämmastiku sisaldus. Normi piirest välja jäänud väärtuste vähesel määral kõrgemaid esinemissagedusi märgiti kõikide parameetrite (v.a vere valgelibled) osas patsientidel, kes said klaritromütsiini 4000 mg ööpäevas.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada www.ravimiamet.ee kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

4.9 Üleannustamine

Teatiste alusel võivad suured klaritromütsiini annused põhjustada seedetrakti kaebusi. Üks patsient, kelle anamneesis esines bipolaarne meeleoluhäire, võttis sisse 8 g klaritromütsiini, mille tulemusel tekkisid vaimsed häired, paranoiline käitumine, hüpokaleemia ja hüpokseemia.

Üleannustamisega kaasnevate kõrvaltoimete ravi on mitteimendunud ravimi kohene eemaldamine ja toetavad ravimeetmed. Nagu ka teiste makroliidide puhul, ei mõjuta hemodialüüs või peritoneaaldialüüs piisavalt klaritromütsiini kontsentratsiooni vereseerumis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: makroliidid; ATC-kood: J01FA09.

Klaritromütsiin on poolsünteetiline makroliidantibiootikum, erütromütsiini derivaat. Klaritromütsiini bakteritevastane toime seisneb tema seondumises mikroobiraku ribosoomide 50s alühikuga, mille tulemusel pärsitakse bakterirakus valkude sünteesi. Selle tagajärjeks on valgupuuduse teke bakterirakus ning häired bakteri normaalses funktsioneerimises.

Sarnaselt teistele makroliididele on ka klaritromütsiini toime eeskätt bakteriostaatiline, kuid mõningail juhtudel toimib ta bakteritsiidset.

Klaritromütsiini toimespekter on sarnane erütromütsiini omale, kuid lisaks toimib ta ka ebatüüpilistesse mükobakteritesse. Klaritromütsiini ja erütromütsiini vahelise ristuva resistentsuse määr on väga kõrge.

Klaritromütsiinile on tundlikud gram-positiivsed mikroorganismid (streptokokid ja stafülokokid, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*), gram-negatiivsed mikroorganismid (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae* ja *N. meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter spp.* ja *Helicobacter pylori*), mõningad anaeroobsed mikroorganismid (*Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens* ja *Bacteroides melaninogenicus*), rakusisesed mikroorganismid (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* ja *C. pneumoniae* ning *Ureaplasma urealyticum*), *Toxoplasma gondii* ning kõik mükobakterid ja *M. tuberculosis*. Klaritromütsiini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) väärtused on ligikaudu kaks korda väiksemad erütromütsiini omadest.

Maksas metaboliseerub klaritromütsiin 14-hüdroksüklaritromütsiiniks, mis on aktiivne, antimikroobse toimega metaboliit. Nimetatud metaboliidi MIK väärtused on samaväärsed või kaks korda suuremad kui klaritromütsiini enda vastavad väärtused. Erandiks on siin *H. influenzae*, mille puhul on metaboliidi toime kaks korda tugevam kui klaritromütsiini enda toime.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kui toimeainet aeglaselt vabastavate klaritromütsiini tablettide ööpäevane annus on sama suur kui tavaliste tablettide annus, imendub organismi ravimit samaväärses koguses. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 50%. Maohappe juuresolekul on klaritromütsiin stabiilne ja imendub hästi. Toit suurendab toimeaine imendumise määra. Seetõttu tuleks pikatoimelisi tablette manustada koos toiduga. Ligikaudu 20% klaritromütsiinist metaboliseerub koheselt 14-hüdroksüklaritromütsiiniks, millel esineb klaritromütsiiniga sarnane toime.

Klaritromütsiin tungib väga hästi kehavedelikesse ja kudedesse. Üldjuhul on klaritromütsiini kontsentratsioonid kudedes 10 korda suuremad kui vereseerumis. Klaritromütsiini kontsentratsioonid on eriti kõrged maksas ja kopsukoes.

Klaritromütsiin metaboliseerub peamiselt maksas, tsütokroom P450 ensüümsüsteemi osalusel. Teada on vähemalt 7 erinevat klaritromütsiini metaboliiti. Uriiniga eritub klaritromütsiin nii muutumatul kujul kui metaboliitidena; väiksemal määral eritub ta ka väljaheitega. Umbes 40% klaritromütsiinist eritub muutumatul kujul või metaboliitidena uriiniga ning 30% väljaheitega. Uriiniga eritub muutumatul kujul 20...30%.

Klaritromütsiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3...4 tundi; 14-hüdroksüklaritromütsiini poolväärtusaeg aga 5...7 tundi. Korduva annustamise puhul klaritromütsiini kumuleerumist ei täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliiniliste uuringute käigus imendus klaritromütsiin kiiresti ja hästi. Seonduvus vereplasma valkudega oli vähene; jaotusruumala oli suur ning kudedes kujunesid kõrged klaritromütsiini kontsentratsioonid.

Toksilised toimed avaldusid erinevatel katseloomaliikidel selliste annuste kasutamisel, mis olid kaks kuni kaheksa korda suuremad maksimaalsetest annustest inimestel. Klaritromütsiini toksilised toimed avalduvad eelkõige maksas.

Mutageenset toimet ei leitud klaritromütsiinil ei *in vitro* ega *in vivo* katsetes.

Rottidel teostatud fertiilsus- ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes klaritromütsiinil kahjulikke toimeid ei täheldatud; kahjulikud toimed avaldusid küülikutel väikeste annuste ning ahvidel suurte annuste kasutamisel.

Pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid katseloomadel ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Hüpromelloos

Glütserüülbehenaat

Povidoon

Mikrokristalliline tselluloos

Stearhape

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kaltsiumstearaat

Talk

Polüsorbaat 80

Tableti kate:

Hüpromelloos

Hüdroksüpropüülselluloos

Makrogool 400

Raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

Vanilli lõhna- ja maitseaine

Talk

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Mitte kasutada pärast pakendil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kahekordsest alumiiniumfooliumist blisterpakend kartongkarbis: 500 mg tabletid – 5 tk.

Kahekordsest alumiiniumfooliumist blisterpakend kartongkarbis: 500 mg tabletid – 7 tk.

Kahekordsest alumiiniumfooliumist blisterpakendid (2 tk) kartongkarbis: 500 mg tabletid – 2 x 5 tk.

Kahekordsest alumiiniumfooliumist blisterpakendid (2 tk) kartongkarbis: 500 mg tabletid – 2 x 7 tk.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57, Ljubljana, Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

538007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

12.02.2007/31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014