

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lekoklar 125 mg/5 ml, suukaudse suspensiooni graanulid

Lekoklar 250 mg/5 ml, suukaudse suspensiooni graanulid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### Lekoklar 125mg/5ml

5 ml suspensiooni sisaldab 125 mg klaritromütsiini.

1 ml suspensiooni sisaldab 25 mg klaritromütsiini.

#### Lekoklar 250mg/5ml

5 ml suspensiooni sisaldab 250 mg klaritromütsiini.

1 ml suspensiooni sisaldab 50 mg klaritromütsiini.

INN. Clarithromycinum

Abiained vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid.

Valget kuni valkjat värvi graanulid, millest vee lisamisel moodustub valget kuni valkjat värvi suspensioon.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Järgmiste klaritromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonide raviks lastel:

- alumiste hingamisteede infektsioonid, näiteks pneumoonia;
- ülemiste hingamisteede infektsioonid, näiteks farüngiit, sinuiit;
- kerged kuni mõõduka raskusastmega naha ja pehmete kudede infektsioonid;
- äge keskkõrvapõletik.

Arvestada tuleb kohalikke ametlikke antibakteriaalse ravi juhtnõore.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Lekoklar 125mg/5ml ja Lekoklar 250mg/5ml suukaudse suspensiooni soovitatavad ööpäevased annused lastele on esitatud alljärgnevas tabelis ja annustamine põhineb skeemil, mille kohaselt

ravimit manustatakse 7,5 mg/kg kaks korda päevas. Raskete infektsioonide raviks on kasutatud annuseid kuni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi kestab tavaliselt 5 kuni 10 päeva, sõltuvalt haigustekitajast ja haiguse raskusest.

**Lekoklar 125 mg /5 ml, suukaudse suspensiooni annustamine lastele vastavalt nende kehakaalule (kg)**

<i>Kehakaal (kg)*</i>	<i>Ligikaudne vanus aastates</i>	<i>Klaritromütsiini annus mg-des manustamiseks kaks korda päevas</i>	<i>Pipetiga manustatava 125 mg/5 ml peroraalse suspensiooni annus ml-tes manustamiseks kaks korda päevas**</i>	<i>5 ml lusikatäite hulk kaks korda päevas manustamiseks</i>
8 - 11	1 - 2	62,5	2,5	½
12 - 19	3 - 6	125	5,0	1
20 - 29	7 - 9	187,5	7,5	1½
30 - 40	10 - 12	250	10	2

\* < 8 kg kehakaaluga lastele tuleb ravimit manustada vastavalt kehakaalule (ligikaudu 7,5 mg/kg kaks korda päevas).

\*\*Pudeliga on kaasas pipetina kasutatav gradueeritud süstal (vt lõik 6.5 ja 6.6),juhuks, kui õige annuse manustamiseks tuleb lusikatäit jagada. Selle abil saab manustada täpsemaid annuseid kui 5 ml lusikaga (pudeliga kaasas).

**Lekoklar 250 mg /5 ml, suukaudse suspensiooni annustamine lastele vastavalt nende kehakaalule (kg)**

<i>Kehakaal (kg)*</i>	<i>Ligikaudne vanus aastates</i>	<i>Klaritromütsiini annus mg-des manustamiseks kaks korda päevas</i>	<i>Pipetiga manustatava 250mg/5 ml peroraalse suspensiooni annus ml-tes manustamiseks kaks korda päevas***</i>	<i>5 ml lusikatäite hulk kaks korda päevas manustamiseks</i>
8 - 11	1 - 2	62,5	1,25	¼ **
12 - 19	3 - 6	125	2,5	½
20 - 29	7 - 9	187,5	3,75**	¾ **
30 - 40	10 - 12	250	5,0	1

\* < 8 kg kehakaaluga lastele tuleb ravimit manustada vastavalt kehakaalule (ligikaudu 7,5 mg/kg kaks korda päevas).

\*\*et vältida veerand teelusikatäite kaupa mõõtmist, on soovitatav nendes kaaluvahemikes kasutada 125 mg/ 5ml suukaudset suspensiooni (täpsemat teavet saate 125 mg/ 5ml suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttest).

\*\*\*Pudeliga on kaasas pipetina kasutatav gradueeritud süstal (vt lõik 6.5 ja 6.6),juhuks, kui õige annuse manustamiseks tuleb lusikatäit jagada. Selle abil saab manustada täpsemaid annuseid kui 5 ml lusikaga (pudeliga kaasas).

Neeru- ja maksapuudulikkus

Raske maksa- või neerupuudulikkusega pediaatrilistele patsientidele ei tohi klaritromütsiini manustada. Kergema raskusastme maksa- või neerupuudulikkusega lastele tuleb klaritromütsiini manustada ettevaatlikult.

### *Manustamisviis*

Lekoklar suukaudset suspensiooni manustatakse sõltumata söögiaegadest, sest toit ei mõjuta selle biosaadavust.

Lekoklar suukaudset suspensiooni manustatakse kaks korda päevas, lähtudes eespool toodud tabeli soovitustest. Ravimit tuleb manustada 12-tunniste vahedega.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus klaritromütsiini, teiste makroliidide või asaliid-tüüpi antibakteriaalsete ravimite suhtes või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Tungaltera alkaloide tarvitavad patsiendid.
- Tsisapriidi, pimosiidi, astemisooli või terfenadiini võtvad patsiendid. Samaaegset klaritromütsiinravi saavatel patsientidel on täheldatud tsisapriidi, pimosiidi ja terfenadiini sisalduse tõusu vereplasmas. See võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ja südame rütmihäireid, sealhulgas ventrikulaarset tahhükardiat, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes'* tüüpi rütmihäiret. Sarnast toimet on täheldatud ka samaaegse astemisooli ja teiste makroliidide kasutamise korral.
- Kui patsiendil on kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-aja pikenemine; ja hüpokaleemiaga patsiendid (QT-aeg võib pikeneda).

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Klaritromütsiin eritub peamiselt maksa ja neerude kaudu. Seda antibiootikumi ei tohi manustada maksa- või neerupuudulikkusega pediatrilistele patsientidele. Kergema raskusastmega maksa- või neerupuudulikkusega lastele tuleb klaritromütsiini manustada ettevaatusega.

Kui patsient on ülitundlik linkoosamiidi tüüpi antibiootikumide (nt linkomütsiin, klindamütsiin) suhtes, võib ülitundlikkus tekkida ka klaritromütsiini suhtes. Seetõttu tuleb neil juhtudel klaritromütsiini manustada ettevaatlikult.

Pikaajaline või korduv klaritromütsiini kasutamine võib põhjustada ravimile mitte-tundlike bakterite või seente vohamist. Superinfektsiooni ilmnemise korral tuleb klaritromütsiinravi katkestada.

Laia toimespektriga antibiootikumide kasutamisega seoses on täheldatud pseudomembranoosse koliidi teket. Seetõttu on oluline pidada muuhulgas silmas ka seda diagnoosi, kui patsiendil tekib klaritromütsiinravi ajal või selle järgselt raske kõhulahtisus.

Klaritromütsiin võib pikendada QT-aega ja on seetõttu vastunäidustatud hüpokaleemia, kaasasündinud või omandatud QT-aja pikenemise ja lõigus 4.3 loetletud ravimite võtmise korral. Klaritromütsiini tuleb ettevaatlikult manustada koronaarhaigusega patsientidele või isikutele, kellel on anamneesis ventrikulaarsed rütmihäired, raske südamepuudulikkus, hüpomagneseemia või bradükardia (< 50 x') või kui patsient võtab samaaegselt teisi QT-aega pikendava toimega ravimeid, va lõigus 4.3 loetletud ravimid (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kes saavad raviks CYP3A4 indutseerijaid (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Ravimeid, mida metaboliseeritakse valdavalt nimetatud ensüümi poolt, tuleb kasutada vaid selgete näidustuste olemasolul (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiin inhibeerib mõningate HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite metabolismi, mille tagajärjel võib nimetatud ravimite kontsentratsioon vereplasmas suurenda (vt lõik 4.5).

Sarnaselt teistele makroliididele võib klaritromütsiin põhjustada *myasthenia gravis*'e ägenemist või süvenemist.

5 ml Lekoklar suukaudset suspensiooni sisaldab keskmiselt 3 g sahharoosi. Patsiendid, kes põevad harvaesinevaid pärilikke haigusi nagu fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni sündroom või sukraasi-isomaltasi puudulikkus, ei tohi antud ravimit kasutada.

5 ml Lekoklar suukaudset suspensiooni sisaldab ka ligikaudu 20 mg aspartaami, mis on fenüülalaniini lähteaineks. Suspensiooni ei tohi manustada fenüülketonuuriaga lastele.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

##### Teiste ravimite mõju Lekoklar suukaudsele suspensioonile

Klaritromütsiini metaboliseerib ensüüm CYP3A4. Seetõttu võivad nimetatud ensüümi inhibeerijad pärssida ka klaritromütsiini metabolismi, mille tagajärjel selle sisaldus vereplasmas suureneb.

On näidatud, et ritonaviir (200 mg kolm korda päevas) pärsib klaritromütsiini (500 mg kaks korda päevas) metabolismi, suurendades  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  ja AUC väärtusi vastavalt 31, 182 ja 77 %. Aktiivse 14-OH-hüdroksümetaboliidi teke oli peaaegu täielikult pärsitud. Normaalse neerutalitluse korral ei pea klaritromütsiini annust üldjuhul vähendama, kuid selle ööpäevane annus ei tohi ületada 1 g. Neerukahjustusega patsientide puhul tuleb mõelda annuse vähendamisele. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30...60 ml/min, tuleks klaritromütsiini annust vähendada 50% ja patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <30 ml/min, tuleks klaritromütsiini annust vähendada 75%.

CYP3A4 indutseerivad ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepuna) võivad indutseerida klaritromütsiini metabolismi. Selle tagajärjel võib klaritromütsiini sisaldus jääda alla terapeutilise taseme, mis vähendab ravitoimet. Võib tekkida vajadus klaritromütsiini annust suurendada ja hoolikalt jälgida ravi tõhusust ja ohutust. Peale selle võib vajalikuks osutuda CYP3A4 indutseerija plasmakontsentratsiooni jälgimine, mis võib CYP3A4 inhibeeriiva toime tõttu olla suurenenud (vt ka manustatava CYP3A4 indutseerija ravimi omaduste kokkuvõtet).

Rifabutiini ja klaritromütsiini üheaegse manustamise tagajärjel rifabutiini kontsentratsioon vereplasmas suurenes ja klaritromütsiini kontsentratsioon vähenes, suurendades uveidi riski.

Klaritromütsiini manustamisel koos CYP3A4 indutseerija efavirensiga täheldati klaritromütsiini AUC vähenemist 39% ja aktiivse 14-OH-hüdroksümetaboliidi AUC suurenemist 34%.

##### Omeprasool ja ranitidiin

Vaatamata sellele, et omeprasooli ja klaritromütsiini üheaegse manustamise korral võivad nende kontsentratsioonid vereplasmas suurenda, ei ole annuse kohandamine vajalik. Soovitatud annuseid kasutades ei teki kliiniliselt olulisi koostoimeid klaritromütsiini ja lansoprasooli vahel.

Klaritromütsiini plasmakontsentratsioon võib suureneka ka siis, kui samaaegselt kasutatakse antatsiide või ranitidiini. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### Lekoklar suukaudse suspensiooni mõju teistele ravimitele

Klaritromütsiin on metaboliseeriva ensüümi CYP3A4 ja transportvalgu glükoproteiin P inhibiitor. Inhibeeriva toime ulatust on eri CYP3A4 substraatide puhul raske oletada. Sellest tulenevalt ei tohi klaritromütsiini kasutada koos teiste CYP3A4 substraatiks olevate ravimitega, välja arvatud juhul, kui CYP3A4 substraadi plasmakontsentratsiooni, terapeutilist toimet või kõrvaltoimeid saab täpselt jälgida. Klaritromütsiin-ravi ajal võib osutada vajalikuks CYP3A4 substraatiks olevate ravimite annuse vähendamine või nendega ravi katkestamine.

#### Vasokonstriktorse toimega tungaltera preparaadid (nt dihüdroergotamin, ergotamiin)

Tungaltera alkaloidide ja makroliidide üheaegse kasutamise korral on täheldatud tungalteramürgistuse (ergotismi) teket, sest tungaltera alkaloidide plasmakontsentratsioon suureneb. Nende ravimite kombineerimine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### QT-aege pikendava toimega ravimid

Klaritromütsiin pärsib tsisapriidi ja terfenadiini metabolismi, suurendades terfenadiini plasmakontsentratsiooni 2 kuni 3 korda. Seda on seostatud QT-aja pikenemise ja südame rütmihäirete, muuhulgas ventrikulaarse tahhükardia, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsades de pointes* tüüpi rütmihäire tekkega. Samalaadseid sümptomeid on täheldatud ka patsientidel, kes on samaaegselt saanud pimosiidi ja klaritromütsiini. Klaritromütsiini üheaegne manustamine koos terfenadiini, tsisapriidi või pimosiidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Torsades de pointes* tüüpi rütmihäiret on kirjeldatud ka patsientidel, kellele on samaaegselt klaritromütsiiniga manustatud kinidiini või disopüramiidi. Seetõttu tuleks antud kombinatsioone vältida või jälgida hoolikalt kinidiini või disopüramiidi plasmakontsentratsioone, et oleks võimalik annust kohandada.

Klaritromütsiini tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kes saavad teisi QT-aege pikendava toimega ravimeid (vt lõik 4.4).

#### HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

Klaritromütsiin pärsib mõningate HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite metabolismi, mille tulemusel nende ravimite kontsentratsioon vereplasmas suureneb. Klaritromütsiini ja lovastatiini või simvastatiini samaaegse kasutamise korral on harvadel juhtudel täheldatud rabdomüolüüsi seoses HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite plasmakontsentratsioonide suurenemisega. Klaritromütsiin võib omada sarnaseid koostoimeid ka atorvastatiiniga. Nimetatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja klaritromütsiini samaaegse manustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida müopaatia vaevuste ja sümptomite suhtes.

#### Bensodiasepiinid

Midasolaami manustamisel koos klaritromütsiini tablettidega (250 mg kaks korda päevas) suurenes midasolaami AUC pärast midasolaami veenisest manustamist 2,7 korda ja pärast suukaudset manustamist 7 korda. Tuleks vältida samaaegset klaritromütsiini ja midasolaami suukaudset manustamist. Kui intravenooset midasolaami manustatakse samaaegselt klaritromütsiiniga, tuleks patsienti hoolikalt jälgida, et vajadusel annust kohandada. Samu ettevaatusabinõusid tuleks arvestada ka teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeritavate bensodiasepiinide (eriti triasolaami ja alprasolaami) kasutamise korral. Klaritromütsiini ja CYP3A4 vahendusel mittemetaboliseeritavate bensodiasepiinide (temasepaam, nitrasepaam, lorasepaam) vahelised koostoimed on vähetõenäolised.

#### Tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus

Klaritromütsiini suukaudse manustamise korral koos tsüklosporiini või takroliimusega on nii tsüklosporiini kui takroliimuse  $C_{\min}$  suurenenud enam kui kaks korda. Sarnaseid toimeid eeldatakse ka siroliimuse puhul. Kui klaritromütsiinravi alustatakse patsientidel, kes saavad juba ühte nimetatud immunosupressiivsetest ainetest, tuleb hoolikalt jälgida tsüklosporiini, takroliimuse või siroliimuse kontsentratsioone vereplasmas ning vastavalt vajadusele annust vähendada. Neil patsientidel tuleb klaritromütsiinravi lõpetamise korral uuesti kontrollida tsüklosporiini, takroliimuse või siroliimuse kontsentratsioone vereplasmas, et vajadusel annust kohandada.

#### Digoksiin ja teised toimeained, mida transporditakse glükoproteiin P abil

Klaritromütsiin on transportvalgu glükoproteiin P (Pgp) tugev inhibiitor. See võib põhjustada antud mehhanismi abil transporditavate toimeainete plasmakontsentratsioonide suurenemist ning võib suurendada nende jaotumist organites, kus Pgp toimib barjäärina (näiteks KNS). Digoksiini manustamisel koos klaritromütsiiniga võib digoksiini kontsentratsioon suurened, ravi alustamise ja lõpetamise korral klaritromütsiiniga tuleks jälgida plasmakontsentratsioone, sest vajalik võib olla annust kohandada.

#### Varfariin

Varfariini saavatel patsientidel võib klaritromütsiini kasutamise tagajärjel varfariini toime tugevneda. Neil patsientidel tuleb sagedasti kontrollida protrombiini aega.

#### Teofülliin

Kui klaritromütsiini manustada teofülliinravi saavatele patsientidele, võib suurenda teofülliooni kontsentratsioon vereseerumis ning teofülliooni võimalik toksilisus.

#### Zidovudiin

Kui täisealistele HIV-positiivsetele patsientidele manustada samaaegselt suu kaudu klaritromütsiini ja zidovudiini, võib zidovudiini tasakaalukontsentratsioon väheneda. Seda on võimalik vältida manustades klaritromütsiini ja zidovudiini 1...2-tunnise vahega. Sellist koostoimet ei ole täheldatud laste puhul.

### **4.6 Rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Andmetest klaritromütsiini kasutamise kohta enam kui 200 raseduse esimese trimestri jooksul ei ole ilmnenu selgeid tõendeid ravimi loodet või vastündinut kahjustava toime kohta. Andmed väikese hulga naiste kohta, kes puutusid ravimiga kokku esimesel trimestril viitavad võimalikule abridoriski suurenemisele. Praeguseks puuduvad teised asjakohased epidemioloogilised andmed. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Klaritromütsiini ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik .

#### Imetamine

Klaritromütsiin ja selle aktiivne metaboliit eritub rinnapiimaga. Sellest tulenevalt võivad rinnaga toidetaval lapsel tekkida kõhulahtisus ja limaskestade seeninfektsioonid ning võib tekkida vajadus rinnaga toitmine lõpetada. Ei tohi unustada sensibiliseerumise võimalust. Ema ravist saadavat kasu tuleb võrrelda võimalike ohtudega lapsele.

### **4.7 Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ravimi mõju kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Nende toimingute sooritamise ajal tuleb arvestada peeringluse, vertiigo, segasuse ja desorienteerituse (vt lõik 4.8) tekkevõimalusega.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Klaritromütsiini tablette võtvatel täiskasvanutel on kõige sagedamini registreeritud järgmisi kõrvaltoimeid: kõhulahtisus (3%), iiveldus (3%), maitsetundlikkuse muutused (3%), düspepsia (3%), kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus (2%) ning peavalu (2%).

Käesolevas lõigus on kõrvaltoimed määratletud järgnevalt:  
väga sage (>1/10), sage (>1/100, <1/10), aeg-ajalt (>1/1000, <1/100), harv (>1/10000, <1/1000),  
väga harv (<1/10,000) sealhulgas üksikjuhud.

##### Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: suu kandidoos

Sarnaselt teistele antibiootikumidele võib pikaajaline kasutamine põhjustada sellele mittetundlike organismide vohamist.

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: leukotsüütide hulga vähenemine.

Väga harv: trombotsütopeenia.

##### Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: allergilised reaktsioonid alates urtikaariast ja kergest nahalööbest kuni anafülaksiani.

##### Psühhiaatrilised häired

Väga harv: ärevus, unetus, hallutsinatsioonid, psühhhoos, desorienteeritus, depersonalisatsioon, luupainajaid ja segasus.

##### Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, lõhnatundlikkuse häired.

Väga harva: peeringlus, vertiigo, paresteesiad, krambid.

##### Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus.

Väga harv: mööduv kuulmise kadu.

##### Südame häired

Väga harv: QT-aja pikenemine, ventrikulaarne tahhükardia ja *Torsade de Pointes'* tüüpi rütmihäired.

##### Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia, stomatiit, glossiit, hammaste ja keele värvuse mööduvad muutused ning maitsetundlikkuse muutused, nt metalli maitse või kibe maitse.

Väga harv: pankreatiit. Klaritromütsiini tarvitamisel on väga harva registreeritud pseudomembranooset koliiti, mille raskusaste võib ulatuda kergest kuni eluohtlikuni.

#### Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksafunktsiooni häired, mis on tavaliselt mööduvad ning pöörduvad, hepatiit ja kolestaas koos ikterusega või ilma.

Väga harv: registreeritud on eluohtlikku maksapuudulikkust eriti nende patsientide puhul, kellel oli anamneesis eelnev maksahaigus või kes tarvitasid teisi hepatotoksilisi ravimeid.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs.

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia, müalgia.

#### Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: interstitsiaalne nefriit, neerupuudulikkus.

#### Uuringud

Sage: kõrge uurea sisaldus veres

Aeg-ajalt: protrombiiniaja pikenemine, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, maksafunktsiooni näitajate muutused (transaminaaside aktiivsuse suurenemine).

Väga harv: on täheldatud hüpoglükeemiat, eriti pärast samaaegset manustamist koos diabeedivastaste ravimite ja insuliiniga.

### **4.9 Üleannustamine**

Vastavalt registreeritud andmetele võivad klaritromütsiini suurte annuste sissevõtmise korral tekkida seedetrakti sümptomid. Ühel patsiendil, kellel oli anamneesis bipolaarne häire, ilmnud 8 g klaritromütsiini sissevõtmisel vaimsed häired, paranoiline käitumine, hüpokaleemia ja hüpokseemia. Üleannustamisega seotud reaktsioonide raviks tuleks teha maoloputus ning rakendada üldtoetavat ravi. Sarnaselt teistele makroliididele ei tohiks hemodialüüs ega peritoneaaldialüüs klaritromütsiini sisaldust vereseerumis oluliselt mõjutada.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: makroliidid

ATC-kood: J01FA09

#### **Üldised omadused**

##### Toimemehhanism

Klaritromütsiin on poolsünteetiline erütromütsiini A derivaat. Klaritromütsiini antibakteriaalne toime põhineb tema seondumisel tundlike bakterite ribosoomi 50S alaühikuga, mille tulemusena pärsitakse valkude sünteesi. Inimorganismis esmase passaaži käigus moodustuv klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit on samuti antimikroobse toimega. Selle metaboliidi minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC) on lähteühendi MIC-ga võrdne või sellest kaks korda suurem, välja arvatud *H. influenzae* suhtes, mil 14-hüdroksümetaboliit on kaks korda aktiivsem kui lähteühend.

##### Resistentsuse kujunemise mehhanismid



Gram-positiivsete mikroorganismide resistentsus makroliidide suhtes on tavaliselt seotud antibiootikumi seondumiskoha kahjustumisega.  $MLS_B$  tüüpi resistentsus on vahendatud erinevate omandatud geenidega (erm perekond), mis kodeerivad metülaase, mille toime on suunatud ribosomaalse RNA 23S keskme peptidüültransferaasi vastu. Seda tüüpi resistentsus võib olla primaarne või indutseeritud teatud makroliidide eksponeerimisest stafülokokkidele ning on samuti indutseeritav streptokokkide puhul. Metüleerimine takistab antibakteriaalse aine seondumist ribosoomile ning suurendab ristresistentsust makroliidide (kõigi makroliidide, kui resistentsus on primaarne), linkosamiidide ja B-tüüpi streptogramiinide, kuid mitte A-tüüpi streptogramiinide suhtes. Harvemate resistentsuse tekkemehhanismide hulka kuuluvad antimikroobse toime vähenemine inaktiveerivate ensüümide (nt esteraaside) toimel ning antibiootikumi aktiivne väljaviimine bakteritest.

Gram-negatiivsed mikroorganismid võivad olla makroliidide suhtes primaarselt resistentsed, sest makroliidid ei ole võimelised nende välimist rakumembraani efektiivselt läbistama. Parema penetraatsiooni võimega makroliidid võivad toimida ka mõnedesse gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse.

Gram-negatiivsed mikroobid võivad produtseerida ka ribosomaalset metülaasi või makroliide inaktiveerivaid ensüüme.

### **Lävikontsentratsioonid**

Tundlike (T) ja resistentsete (R) mikroorganismide eristamiseks on esitatud järgmised MIC lävikontsentratsioonide väärtused:

#### BSAC soovitusel:

Stafülokokid, streptokokid ja *M. catarrhalis*: T:  $\leq 0,5$  mg/l, R:  $\geq 1,0$  mg/l.

*H. influenzae*: T:  $\leq 0,5$  mg/l, R:  $\geq 32,0$  mg/l.

#### NCCLS soovitusel:

Stafülokokid: T:  $\leq 2,0$  mg/l, R:  $\geq 8,0$  mg/l.

Streptokokid: T:  $\leq 0,25$  mg/l, R:  $\geq 1,0$  mg/l.

*H. influenzae*: T:  $\leq 8,0$  mg/l, R:  $\geq 32,0$  mg/l.

### **Tundlikkus**

Eri liikide omandatud resistentsuse sagedus võib geograafiliselt ja aja jooksul varieeruda ning soovitatav on jälgida kohaliku teavet resistentsuse kohta, seda eriti raskete infektsioonide ravi korral. Kui haigustekitaja resistentsuse kohalik levimus on selline, et kasvõi mõnede infektsioonide korral on toimeaine kasulikkus küsitav, tuleb küsida nõu asjatundjalt.

Alljärgnevalt on toodud erinevate mikroorganismide tundlikkus klaritromütsiini suhtes.

<b>Tavaliselt tundlikud mikroobiliigid</b>
Aeroobsed Gram-negatiivsed bakterid <i>Moraxella catarrhalis</i>
Anaeroobsed bakterid <i>Peptococcus</i> liigid <i>Peptostreptococcus</i> liigid <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Clostridium perfringens</i>
Muud <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

<b>Mikroobiliigid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus</b>
Aeroobsed Gram-positiivsed bakterid <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliin-resistentne)* <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aeroobsed Gram-negatiivsed bakterid <i>Haemophilus influenzae</i>

\* MRSA resistentsus makroliidide suhtes on EL-s umbes 50% ja see mõjutab mõnedes piirkondades peaaegu kõiki tüvesid.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Klaritromütsiin imendub seedekulglast (peamiselt tühisoolest) kiiresti ja hästi, kuid teeb pärast suukaudset manustamist läbi ulatusliku esmase passaaži metabolismi. 250 mg klaritromütsiini tableti absoluutne biosaadavus on umbes 50%. Suspensiooni biosaadavus on identne või veidi suurem kui tableti biosaadavus. Toit pikendab imendumist vähesel määral, kuid ei mõjuta biosaadavust. Seetõttu võib klaritromütsiini manustada söögikordasid arvestamata. Keemilisest struktuurist (6-O-metüülerütromütsiin) tulenevalt on klaritromütsiin küllalt resistentne maohappe lagundava toime suhtes. Kui täiskasvanutele manustati 250 mg klaritromütsiini kaks korda päevas, saavutati tippkontsentratsiooniks plasmas 1 ... 2 µg/ml. 500 mg klaritromütsiini manustamisel kaks korda päevas saavutati tippkontsentratsiooniks plasmas 2,8 µg/ml. Suspensiooni farmakokineetiline profiil lastel vastab suspensiooni farmakokineetilisele profiilile täiskasvanutel. Kui lastel kasutati annustamisskeemi 7,5 mg/kg klaritromütsiini kaks korda päevas, tuvastati pärast üheksandat annust järgmised keskmised klaritromütsiini tasakaaluoleku parameetrid:  $C_{\max}$  4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg\*h/ml ja  $T_{\max}$  2,8 tundi. 14-OH metaboliidi vastavad keskmised väärtused olid vastavalt 1,64 µg/ml, 6,69 µg\*h/ml ja 2,7 tundi.

Pärast 250 mg klaritromütsiini manustamist kaks korda päevas saavutab mikrobioloogiliselt aktiivne 14-hüdroksümetaboliit plasma tippkontsentratsiooni 0,6 µg/ml. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse kahepäevase manustamise jooksul.

#### Jaotumine:

Klaritromütsiini jaotub hästi eri organitesse, jaotusruumala on hinnanguliselt 200...400 l. Klaritromütsiini sisaldus mõnedes kudedes on mitu korda suurem kui tsirkuleeriva ravimi kontsentratsioon. Suurt klaritromütsiini kontsentratsiooni on mõõdetud tonsillide ja kopsukoos. Klaritromütsiini tungib ka läbi mao limaskestast.

Umbes 80% klaritromütsiini seondub terapeutilises ulatuses plasmavalkudega.

#### Biotransformatsioon ja eliminatsioon

Klaritromütsiini metaboliseeritakse maksas kiiresti ja suures mahus. Metabolism koosneb peamiselt N-dealküülimisest, oksüdeerimisest ja stereospetsiifilisest hüdroksüleerimisest C14 positsioonil.

Et hepaatiline metabolism küllastub suurte annuste korral, on klaritromütsiini farmakokineetika mittelineaarne. Eliminatsiooni poolväärtusaeg suurenes 2...4 tunnilt pärast 250 mg klaritromütsiini manustamist kaks korral päevas kuni 5 tunni pärast 500 mg manustamist kaks korral päevas. 250 mg manustamise korral iga 12 tunni järel on aktiivse 14-hüdroksümetaboliidi poolväärtusaeg 5 kuni 6 tundi.

Pärast radioaktiivselt märgistatud klaritromütsiini manustamist sedastati roojas 70...80% radioaktiivsest. Umbes 20...30% klaritromütsiini eritub muutumatul kujul uriiniga. Annuse suurenedes see protsent suureneb. Neerupuudulikkuse korral klaritromütsiini sisaldus vereplasmas suureneb, välja arvatud juhul, kui annust on vähendatud. Plasma kogukliirens on hinnanguliselt umbes 700 ml/min, seejuures renaalne kliirens on umbes 170 ml/min.

Neerukahjustus: neerufunktsiooni vähenemise tulemuseks on klaritromütsiini ja aktiivse metaboliidi sisalduse suurenemine vereplasmas

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kolme päeva vanustele hiirtele suukaudselt manustatud klaritromütsiini suspensiooni LD50 väärtused olid isasloomadel 1290 mg/kg ja emasloomadel 1230 mg/kg. LD50 väärtused kolme päeva vanuste rottide puhul olid isasloomadel 1330 mg/kg ja emasloomadel 1270 mg/kg. Võrdluseks on suu kaudu manustatava klaritromütsiini LD50 täiskasvanud hiirte jaoks 2700 mg/kg ja täisealiste rottide jaoks 3000 mg/kg. Need näitajad on vastavuses andmetega teiste penitsilliinide, tsefalosporiinide ja makroliidide gruppidesse kuuluvate antibiootikumide kohta, kus LD50 on noorloomade puhul üldjuhul madalam kui täisealiste loomade jaoks.

Esimestel ravimi manustamise järgsetel päevadel vähenes nii hiirte kui rottide kehakaal või kehakaalu suurenemise kiirus ning imemiskäitumine ja spontaansed liigutused vähenesid. Surnud loomade lahangul olid hiirte ja 25% rottide kopsud tumepunast värvust, 2197 mg/kg või rohkem klaritromütsiini suspensiooni saanud rottidel täheldati ka soolestikus punakasmusta ainet, mis tõenäoliselt oli verejooksu tagajärg. Nende loomade surmasid seostati imemiskäitumise pärssimisest või soolestiku verejooksust tingitud nõrkusega.

Viie päeva vanustele võõrutamata rottidele manustatud klaritromütsiini suspensiooni kahe nädala jooksul annustes 0, 15, 55 ja 200 mg/kg päevas. Võrreldes kontrollgrupi loomadega ilmnes 200

mg/kg ööpäevas ravimit saanud loomade grupis kaaluiibe aeglustumine, väiksemad hemoglobiini ja hematokriti väärtused ning neerude keskmise suhtelise kaalu suurenemine. Selle ravigrupi loomadel täheldati ka raviga seotud minimaalset kuni kergelt maksasiseste sapiteede epiteeli hulgakordelist vakuolide degeneratsiooni ning neerukahjustuste sagenemist. Antud uuringus oli „toksilise toimeteta” annuse suuruseks 55 mg/kg ööpäevas.

Suukaudse toksilisuse uuringus manustati noortele rottidele 6 nädala jooksul klaritromütsiini suspensiooni (graanulid suukaudseks suspensiooniks) järgmiste ööpäevaste annustena: 0, 15, 50 ja 150 mg kilogrammi kohta päevas. Ühtki surmajuhtu ei tekkinud ja ainsaks kliiniliseks nähuks oli osadel loomadel tekkinud hüpersalivatsioon suurimate annuste kasutamise korral 1...2 tundi pärast ravimi manustamist viimase 3 ravinädala jooksul. 150 mg/kg ööpäevas ravimit saanud rottide keskmine kehakaal oli esimese kolme ravinädala juures väiksem ning nende vereseerumi albumiinisaldus oli võrreldes kontrollgrupi loomadega väiksem ning maksa keskmine suhteline kaal suurem kui kontrollgrupis. Raviga seoses ei täheldatud suuri ega mikroskoopilisi histopatoloogilisi muutusi. 150 mg/kg ööpäevane annus oli uuritud rottidele kergelt toksiline ning „toimeteta annuseks” peeti annust 50 mg/kg ööpäevas.

3-nädalastele jahikoertele manustati klaritromütsiini suu kaudu nelja nädala jooksul ööpäevases annuses 0, 30, 100 või 300 mg/kg, millele järgnes neljanädalane taastumisperiood. Ühtegi surmajuhtu ei tekkinud ja loomade üldseisundi muutusi ei täheldatud. Lahangul kõrvalekaldeid ei ilmnenud. Histoloogilisel uuringul leiti ravimit 300 mg/kg saanute grupis valgusmikroskoopiliselt tsentrilobulaarsete hepatotsüütide rasvladestust ja rakkude infiltratsiooni portaalpiirkondades ning elektronmikroskoopiliselt hepatotsellulaarsete rasvatilgakeste hulga suurenemist. Noorte jahikoerte jaoks toksiline annus arvati olevat suurem kui 300 mg/kg ning „toimeteta annus” arvati olevat 100 mg/kg.

#### Fertiilsus, reproduktsioonitoksilisus ja teratogeensus

Fertiilsus- ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei mõjutanud ööpäevane annus 150...160 mg/kg emaste ja isaste rottide indlusperioodi, viljakust, poegimist ega järglaste hulka ja elujõulisust. Kahes teratogeensusu uuringus ei ilmnenud teratogeenset toimet Wistar (p/o) ja Sprague-Dawley (p/o ja i/v) rottidele, Uus Meremaa valgetele küülikutele ega *cynomolgus*-ahvidele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu:**

mikrokristalne tselluloos  
hüpromelloos  
hüdrosüpropüülselluloos  
kroskarmelloosnaatrium  
algiinhape  
metakrüülhappe – etüülakrülaatkopolümeeri (1:1) dispersioon 30%  
makrogool 1500  
talk  
karbomeer (Carbopol 974 P)  
kolloidne veevaba räni  
sahharoos  
aspartaam (E951)  
ksantaan

mononaatriumtsitraat  
naatriumbensoaat (E211)  
titaandioksiid (E171)  
piparmündi aroomiaine  
Tutti-frutti aroomiaine  
naatriumkloriid

## 6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

Graanulid: 2 aastat.

**Valmissegatud suspensioon: 14 päeva.**

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Graanulid: säilitamise eritingimused puuduvad.

Valmissegatud suspensioon: hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas. Hoidke pudelit tihedalt suletuna.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvimata poolläbipaistev HDPE pudel, valge läbipaistmatu lapsekindla korgiga, mille all on pudelisuuet pitseeriv kate.

või

Värvimata poolläbipaistev HDPE pudel, millele on pideva ringjoonega märgitud täitmispiir ja valge läbipaistmatu lapsekindel kork, mille all on pudelisuuet pitseeriv kate.

Värvimata poolläbipaistev PP/HDPE gradueeritud annustamispiipett, millel on märgistused kaalu ja mahu kohta ning LDPE korgiadapter.

Läbipaistev polüstüreenist mõõtelusikas, millel on 2,5 ml ja 5,0 ml märgistused.

Pakendi suurus – 50, 60, 70, 100 või 140 ml. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

*Suspensiooni valmistamine:*

Graanulitele tuleb pudelisse lisada ettenähtud kogus vett ning korralikult loksutada.

Valmissegatud suspensioonis sisalduva klaritromüsiini kontsentratsioon on vastavalt 125 mg/5 ml või 250 mg/5 ml kohta.

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõigi pakendite suuruste jaoks vajamineva vee kogus:

Pakend	Lisatav veekogus
50 ml pudel	28 ml
60 ml pudel	34 ml

70 ml pudel	40 ml
100 ml pudel	55 ml
140 ml pudel	80 ml

Veega segades saadakse valge kuni valkjask suspensioon.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

Lekoklar 125mg/5ml: 507106  
Lekoklar 250mg/5ml: 507206

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

03.02.2006

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud november 2006