

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CLARITHROMYCIN GRINDEKS 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Valge või peaaegu valge, piklik, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja lapsed alates 12 aasta vanusest

Ülemiste hingamisteede infektsioonid:
tonsilliit, farüngiit, trahheiid, sinusiit ja otiit.

Alumiste hingamisteede infektsioonid:
bronhiit, bakteriaalne pneumoonia ja primaarne atüüpiline pneumoonia.

Naha ja pehmete kudede infektsioonid:
impetiigo, erüsiipel, follikuliit, furunkuloos ja infitseerunud haavad.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) eradikatsioon, kui kasutatakse maohappe sekretsiooni pärssivat ja kaksteistsõrmikuhaavandi kordumist ennetavat ravi.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lapsed

Alla 12-aastased lapsed

Lastele mõeldud klaritromütsiini suspensioonidega on läbi viidud kliinilisi uuringuid 6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel. Klaritromütsiini tablettide kasutamist alla 12-aastastel lastel ei ole uuritud. Seega ei ole soovitatav alla 12-aastastel lastel klaritromütsiini tablette kasutada. Seetõttu tuleks alla 12 aasta vanustele lastele kasutada klaritromütsiini suspensiooni (graanulid suukaudse suspensiooni valmistamiseks).

Üle 12-aastastele lastele: sama annustamine mis täiskasvanutel.
Ravi kestus on tavaliselt 6...14 päeva.

CLARITHROMYCIN GRINDEKS tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Soovitavad annused täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele on järgmised.

Hingamisteede ning naha ja pehmete kudede infektsioonid.

Tavaline annus on üks 250 mg tablett kaks korda ööpäevas. Raskete infektsioonide korral on soovitatav annus 500 mg kaks korda ööpäevas. Ravi kestus on tavaliselt 6...14 päeva.

Mükobakteriaalsed infektsioonid

Ravi: täiskasvanute algannus on 500 mg kaks korda ööpäevas.

Dissemineerunud või lokaalsed infektsioonid (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*): täiskasvanutel on soovitatav annus 1000 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks.

Mycobacterium avium complex'i (MAC) dissemineerunud infektsiooni ravi AIDS-iga patsientidel jätkatakse paranemise kliiniliste ja mikrobioloogiliste tunnuste ilmnemiseni.

CLARITHROMYCIN GRINDEKS'i tuleb kasutada koos teiste antimükobakteriaalsete ravimitega. Teiste mitte-tuberkulostaatiliste mükobakteriaalsete infektsioonide ravi jätkatakse vastavalt arsti ettekirjutusele.

Profülaktika: täiskasvanutele soovitatav klaritromütsiini annus on 500 mg kaks korda ööpäevas.

H. pylori eradikatsioon ja kaksteistsõrmikuhaavandi kordumise ennetamine.

Kolmikravi

Soovitatav annus on 500 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas ja 1000 mg amoksitsilliini kaks korda ööpäevas koos 20 mg omeprasooliga üks kord ööpäevas 7...10 päeva vältel.

Kaksikravi

Soovitatav annus on 500 mg klaritromütsiini kolm korda ööpäevas, mida manustatakse koos 40 mg suukaudse omeprasooliga üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, seejärel 20 mg või 40 mg omeprasooli üks kord ööpäevas veel 14 päeva vältel.

Lisateave

H. pylori on tihedalt seotud peptilise haavandiga. 90...100% kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidest on selle patogeeni nakatunud. Patogeeni eradikatsiooni tulemusel väheneb märkimisväärselt kaksteistsõrmikuhaavandi kordumise määr, seega väheneb vajadus pidevaks antisekretoorseks raviks.

Kaksteistsõrmikuhaavandi kolmikravi

Hästi kontrollitud uuringus said kaksteistsõrmikuhaavandiga *H. pylori*'ga nakatunud patsiendid eradikatsioonraviks klaritromütsiini 500 mg kaks korda ööpäevas, amoksitsilliini 1000 mg kaks korda ööpäevas ja omeprasooli 20 mg üks kord ööpäevas 10 päeva või klaritromütsiini 500 mg kolm korda ööpäevas ja omeprasooli 40 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul. *H. pylori* eradikatsioon õnnestus 90%-l klaritromütsiiniga kolmikravi saanud patsientidest ja 60%-l patsientidest, kes said kaksikravi.

Kaksteistsõrmikuhaavandi kaksikravi

Neljas hästi kontrollitud uuringus said kaksteistsõrmikuhaavandiga *H. pylori*'ga nakatunud patsiendid raviks klaritromütsiini 500 mg kolm korda ööpäevas ja omeprasooli 40 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, seejärel omeprasooli 40 mg või 20 mg üks kord ööpäevas järgneva 14 päeva jooksul. Kummagi kontrollrühma patsiendid said 28 päeva ainult omeprasooli.

Klaritromütsiini kasutati *H. pylori* eradikatsiooniks ka teistes ravikombinatsioonides. Sealhulgas:

- klaritromütsiin + tinidasool ja omeprasool või lansoprasool
- klaritromütsiin + metronidasool ja omeprasool või lansoprasool
- klaritromütsiin + tetratsükliin, vismutsubsalitsülaad ja ranitidiin
- klaritromütsiin + amoksitsilliin ja lansoprasool

Klaritromütsiini võib arsti soovitusel kasutada eakatel normaalse neerufunktsiooniga patsientidel samades annustes nagu täiskasvanutel.

Neerukahjustusega patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, tuleb klaritromütsiini

annust vähendada poole võrra, st 250 mg üks kord ööpäevas, või raskete infektsioonide puhul 250 mg kaks korda ööpäevas. Nende patsientide ravi ei tohi kesta kauem kui 14 päeva.

Neerukahjustusega patsientidel, kes saavad samaaegset ravi ritonaviiriga, tuleb annust kohandada järgmiselt:

kreatiniinisaldus 30...60 ml/min – klaritromütsiini annust tuleb vähendada poole võrra;

kreatiniinisaldus alla 30 ml/min – klaritromütsiini annust tuleb vähendada 75%;

koos ritonaviiriga ei tohi klaritromütsiini manustada üle 1 g päevas.

Mõõduka kuni raske maksakahjustuse, kuid normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

4.3 Vastunäidustused

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

Klaritromütsiini koosmanustamine järgmiste ravimitega: astemisool, tsisapriid, pimosiid ja terfenadiin, sest see võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ja südame rütmihäireid, sh ventrikulaarset tahhükardiat, vatsakeste fibrillatsiooni ning *torsade de pointes*'i.

(vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini koosmanustamine ergotamiini või dihidroergotamiiniga, sest see võib põhjustada tungaltera alkaloidi toksilisust.

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

Rabdomüolüüsi riski tõttu ei tohi klaritromütsiini manustada samal ajal HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinid) lovastatiini või simvastatiiniga. Ravi ajal klaritromütsiiniga tuleb nende ravimite kasutamine katkestada (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kolhitsiin on vastunäidustatud neeru- või maksakahjustusega patsientidele, kes saavad ravi P-glükoproteiini või mõne muu tugeva CYP3A4 inhibiitoriga.

Klaritromütsiini ei tohi manustada patsientidele, kellel on hüpokaleemia (QT-intervalli pikenemise risk).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedatele ei tohi klaritromütsiini määrata ilma ravi riski ja kasu hoolika hindamiseta, eriti raseduse esimese kolme kuu jooksul (vt lõik 4.6)

Ettevaatus on soovitatav raske neerupuudulikkusega patsientide puhul (vt lõik 4.2).

Klaritromütsiin eritub peamiselt maksa kaudu. Seetõttu peab olema ettevaatlik klaritromütsiini manustamisel maksafunktsiooni langusega patsientidele. Samuti tuleb olla ettevaatlik klaritromütsiini manustamisel mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidele.

Klaritromütsiiniga seoses on teatatud maksa düsfunktsiooni juhtudest, sealhulgas maksaensüümide sisalduse suurenemisest ning hepatotsellulaarsest ja/või kolestaatilisest hepatiidist, millega võib kaasneda (või ka mitte kaasneda) ikterus. Maksakahjustus võib olla raske ja on üldiselt pöörduv. On teatatud surmaga lõppenud maksapuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis esineda varasem maksahaigus või nad võisid olla võtnud muid hepatotoksilisi ravimeid. Patsientidele tuleb öelda, et nad katkestaksid ravi ja võtaksid ühendust oma arstiga, kui neil tekivad maksahaiguse nähud ja sümptomid, näiteks isutus, ikterus, tume uriin, sügelus või hellus kõhupiirkonnas.

Peaaegu kõikide antibakteriaalsete ravimite puhul, sealhulgas makroliidid, on teatatud pseudomembranoossest koliidist, mille raskusaste võib ulatuda kergest kuni eluohtlikuni. *Clostridium difficile*'ga seotud kõhulahtisusest (*Clostridium difficile*- associated diarrhea CDAD) on teatatud peaaegu kõigi antibakteriaalsete ravimite, sealhulgas seoses klaritromütsiini kasutamisega. See võib

ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini. Antibakteriaalne ravi muudab jämesoole normaalset mikrofloorat, mis võib põhjustada *C. difficile* ülekasvu. CDAD-i võimalusega tuleb arvestada kõigil patsientidel, kellel tekib pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus. Vajalik on hoolikas anamneesi võtmine, sest CDAD-i tekkest on teatatud enam kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ravimite manustamist. Seetõttu tuleb hoolimata näidustusest kaaluda klaritromütsiini ravi katkestamist. Tuleb teha mikrobioloogiline analüüs ja alustada sobivat ravi. Peristaltikat pärssivate ravimite kasutamist tuleb vältida.

Klaritromütsiini ravitud patsientidel on teatatud *myasthenia gravis*'e sümptomite ägenemisest.

Turuletulekujärgsetes teadetes on kirjeldatud kolhitsiini toksilisust, kui kolhitsiini on kasutatud samal ajal klaritromütsiini, eriti eakatel patsientidel. Mõned neist juhtudest on esinenud neerupuudulikkusega patsientidel. Selliste patsientide seas on registreeritud surmajuhtumeid (vt lõik 4.5). Kui kolhitsiini ja klaritromütsiini samaaegne manustamine on vajalik, tuleb patsiente jälgida kolhitsiini toksilisuse kliiniliste sümptomite osas.

Ettevaatus on soovitatav klaritromütsiini manustamisel samal ajal triasolobensodiasapiinidega, näiteks triasolaami ja midasolaamiga (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on soovitatav klaritromütsiini manustamisel samal ajal teiste ototoksiliste ravimitega, eriti aminoglükosiididega. Ravi ajal ja pärast seda tuleb jälgida vestibulaar- ja kuulmisfunktsiooni. Tingituna riskist QT-intervalli pikenemiseks tuleb klaritromütsiini kasutamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on koronaararterite haigus, raske südamepuudulikkus, hüpomagneemia, bradükardia (< 50 löögi minutis), või manustamisel koos teiste ravimitega, millel on QT-intervalli pikendav toime (vt lõik 4.5). Klaritromütsiini ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenemine või on esinenud ventrikulaarne arütmia (vt lõigud 4.3).

Pneumoonia: *Streptococcus pneumoniae* suureneva resistentsuse tõttu makroliidide suhtes, on oluline klaritromütsiini määramisel olmetekkese pneumoonia raviks teha tundlikkustestid. Haiglatekkese pneumoonia korral tuleb klaritromütsiini kasutada kombinatsioonis täiendavate sobivate antibiootikumidega.

Kerged kuni mõõduka raskusega naha ja pehmete kudede infektsioonid: kõige sagedamini põhjustavad selliseid infektsioone *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pyogenes*, mis võivad mõlemad olla makroliidide suhtes resistentsed. Seetõttu on oluline teha tundlikkustestid. Kui beetalaktaamantibiootikume ei saa kasutada (nt allergia), võiks esmavaliku ravimiks olla mõni teine antibiootikum, nt klindamütsiin. Praegu arvatakse, et makroliididel on oluline osa üksnes mõnede naha ja pehmete kudede infektsioonide ravis, näiteks *Corynebacterium minutissimum*'i põhjustatud infektsioonide (erütrasm), *acne vulgaris*'e ja erüsiipeli ravis, samuti olukordades, kui penitsilliinravi ei saa kasutada.

Raske ägeda ülitundlikkusreaktsiooni, näiteks anafülaksia, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi puhul tuleb ravi klaritromütsiini kohe katkestada ning alustada kiiresti sobivat ravi.

Klaritromütsiini tuleb kasutada ettevaatusega koosmanustamisel tsütokroom CYP3A4 ensüümi indutseerivate ravimitega (vt lõik 4.5).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Nagu teiste makroliidide puhul, on teatatud, et ka klaritromütsiin suurendab HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kontsentratsiooni (vt lõik 4.5). Patsientidel, kes võtavad neid ravimeid samal ajal, on harvadel juhtudel kirjeldatud rabdomüolüüsi. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite osas.

Harvadel juhtudel on rabdomüolüüsi kirjeldatud ka patsientidel, kes võtavad klaritromütsiini samal ajal atorvastatiini või rosuvastatiini. Kui koos klaritromütsiini kasutatakse atorvastatiini või rosuvastatiini, tuleb neid manustada väiksemais võimalikus annuses. Tuleb kaaluda satiini annuse

kohandamist või sellise statiini kasutamist, mis ei sõltu CYP3A metabolismist (nt fluvastatiin või pravastatiin).

Suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid/insuliin: klaritromütsiini ja suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimite ja/või insuliini samaaegne kasutamine võib põhjustada märkimisväärt hüpoglükeemiat. Koos mõnede hüpoglükeemiliste ravimitega, nagu nategliniid, pioglitagoon, repagliniid ja rosiglitagoon, võib klaritromütsiin CYP3A ensüümi inhibeerida ning samaaegsel kasutamisel võivad need põhjustada hüpoglükeemiat. Soovitav on hoolikalt jälgida glükoosisaldust.

Suukaudsed antikoagulandid: klaritromütsiini manustamisel koos varfariiniga, on risk raske hemorraagia tekkeks ning INR-i tõusuks ja protrombiini aja oluliseks pikenemiseks (vt lõik 4.5). INR-i ja protrombiini aegu tuleb sageli kontrollida kui patsiendid saavad korraga klaritromütsiini ning suukaudseid antikoagulante.

Mistahes antimikroobse ravi, sh klaritromütsiini kasutamisel *H. pylori* raviks võib esineda ravimresistentseid mikroorganisme

Nagu teiste antibiootikumide puhul, võib pikaajalise kasutamise tagajärjel tekkida ravimile mittetundlike bakterite ja seente kolooniate arvu suurenemine. Superinfektsiooni tekkimisel tuleb alustada sobivat ravi.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Tsisapriid, pimosiid, astemisool ja terfenadiin

Samaaegselt klaritromütsiini ja tsisapriidi saavatel patsientidel on kirjeldatud tsisapriidisalduse tõusu. See võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ja südame rütmihäireid, sealhulgas ventrikulaarset tahhükardiat, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*'t. Samasuguseid toimeid on täheldatud patsientidel, kes on võtnud samagselt klaritromütsiini ja pimosiidi (vt lõik 4.3).

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

Ergotamiin/dihüdroergotamiin

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

Teiste ravimipreparaatide toimed klaritromütsiinile

CYP3A4 indutseerivad ravimid (nt rifampitsiin, fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepuna ürt) võivad indutseerida klaritromütsiini metabolismi. Selle tulemuseks võib olla klaritromütsiini subterapeutiline kontsentratsioon, mis vähendab ravimi efektiivsust. Peale selle võib olla vajalik CYP3A4 indutseerija plasmasisalduse jälgimine, sest see võib olla suurenenud tingituna CYP3A4 inhibeerimisest klaritromütsiini poolt (vt ka manustatava CYP3A4 inhibiitori ravimiteavet). Rifabutiini ja klaritromütsiini samaaegne manustamine põhjustas rifabutiini seerumikontsentratsiooni suurenemist ja klaritromütsiini seerumikontsentratsiooni vähenemist koos uveidi tekkeriski suurenemisega.

Järgnevate ravimite kohta teatakse või arvatakse, et nad mõjutavad ringluses oleva klaritromütsiini kontsentratsiooni. Võib osutada vajalikuks kohandada klaritromütsiini annust ja 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 langetada klaritromütsiini plasmakontsentratsiooni, suurendades samal ajal mikrobioloogiliselt aktiivse metaboliidi 14-hüdroksüklaritromütsiini kontsentratsiooni. Et klaritromütsiinil ja 14-hüdroksüklaritromütsiinil on erinevatele bakteritele erinev mikrobioloogiline mõju, võib soovitud ravitoime klaritromütsiini ning ensüümi indutseerijate samaaegse manustamise ajal olla nõrgem.

Etraviriin

Klaritromütsiini ekspositsioon etraviriini manulusel väheneb, kuid aktiivse metaboliidi 14-hüdroksüklaritromütsiini kontsentratsioon suureneb. Arvestades, et 14-hüdroksüklaritromütsiini toime *Mycobacterium avium complex*'ile (MAC) on nõrgem, võib üldine aktiivsus selle patogeeni suhtes olla muutunud. Seega tuleb MAC-i ravis kaaluda klaritromütsiini alternatiive.

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 kõveraalse pindala (AUC) suurenemise vastavalt 33% ja 18%. Flukonasooli samaaegne manustamine ei mõjutanud oluliselt aktiivse metaboliidi 14-hüdroksüklaritromütsiini tasakaalukontsentratsiooni. Klaritromütsiini annuse kohandamine ei ole tarvilik.

Ritonaviir

Farmakokineetiline uuring näitas, et iga kaheksa tunni järel 200 mg ritonaviiri ja iga 12 tunni järel 500 mg klaritromütsiini samaaegsel manustamisel pärssus klaritromütsiini metabolism märkimisväärselt. Ritonaviiriga koosmanustamisel suurenes klaritromütsiini C_{max} 31%, C_{min} 182% ja AUC 77%. Tähtsaks sisuliselt täielikku 14-hüdroksüklaritromütsiini moodustumise pärssumist. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerutalitlusega patsientidel annuse kohandamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidel tuleb kaaluda annuste kohandamist järgmiselt: patsientidel, kellel kreatiniini kliirens (CL_{CR}) on 30...60 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50% võrra. Patsientidel, kellel on $CL_{CR} < 30$ ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 75%. Koos ritonaviiriga ei tohi klaritromütsiini manustada üle 1 g ööpäevas.

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

Klaritromütsiini toime teistele ravimpreparaatidele

CYP3A-põhised koostoimed

Teadaolevalt CYP3A-d inhibeeriva klaritromütsiini samaaegne manustamine peamiselt CYP3A poolt metaboliseeritava ravimiga võib olla seotud ravimikontsentratsiooni 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 substraati metaboliseeritakse ulatuslikult selle ensüümi poolt.

Samaaegselt 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), pimosiid, kinidiin, rifabutiin, sildenafil, simvastatiin, siroliimus, takroliimus, terfenadiin, triasolaam ja vinblastiin. Ravimid, millel on sarnase mehhanismiga koostoimed tsütokroom P450 süsteemi teiste isoensüümide kaudu, on fenütoiin, teofülliin ja valproaat.

Antiarütmikumid

Turuletulekujärgselt on teatatud klaritromütsiini ja kinidiini või disopüramiidi samaaegsel kasutamisel tekkinud *torsade de pointes*'ist. Klaritromütsiini manustamisel koos nende ravimitega peab jälgima elektrokardiogramme QT-intervalli pikenemise osas. Klaritromütsiinravi ajal tuleb jälgida kinidiini- ja disopüramiidisisaldust seerumis.

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 maohappe pH 24 tunni keskmine väärtus 5,2, kui omeprasooli manustati koos klaritromütsiiniga, oli see 5,7.

Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil

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

Teofülliin, karbamasepiin

Kliiniliste uuringute tulemused näitavad, et ringluses oleva teofülliooni või karbamasepiini hulk suureneb vähesel, kuid statistiliselt olulisel ($p \leq 0,05$) määral, kui kumbagi neist ravimitest manustatakse koos klaritromütsiiniga. Võib olla vajalik kaaluda annuse vähendamist.

Tolterodiin

Tolterodiini esmane metabolismirada on tsütokroom P450 2D6 isovormi (CYP2D6) kaudu. Kuid populatsioonis on alamhulk, kellel CYP2D6 täiesti puudub ja kellel on tuvastatud metabolismirada CYP3A kaudu. Selles populatsiooni alamhulgas on CYP3A pärssimise tulemuseks tolterodiini oluliselt suurem seerumikontsentratsioon. CYP3A inhibiitorite, nt klaritromütsiini juuresolekul võib CYP2D6 aeglaselt metaboliseerival populatsioonil 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 järgida ka teiste bensodiasepiinide puhul, mida metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel, sealhulgas triasolaami ja alprasolaami puhul. Bensodiasepiinide puhul, mille eritumine ei sõltu CYP3A-st (temasepaam, nitrasepaam, lorasepaam), on kliiniliselt oluliste koostoimete tekkimine klaritromütsiiniga ebatõenäoline.

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

Ravimite teised koostoimed

Kolhitsiin

Kolhitsiin on CYP3A ja väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeervad 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. Patsiente tuleb jälgida kolhitsiini toksilisuse kliiniliste sümptomite suhtes (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Digoksiini peetakse väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (Pgp) substraadiks. Klaritromütsiin on teadaolevalt Pgp inhibeeri. Kui klaritromütsiini ja digoksiini manustatakse koos, võib Pgp inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia digoksiini ekspositsiooni suurenemiseni. Samal ajal on klaritromütsiini ja digoksiini saavatel patsientidel turuletulekujärgse järelevalve käigus teatatud ka digoksiini suurenenud seerumikontsentratsioonist. Mõnedel patsientidel on avaldunud digoksiini toksilisuse kliinilised nähud, sh potentsiaalselt surmaga lõppevad arütmia. Ajal, mil patsiendid saavad korraga digoksiini ja klaritromütsiini, tuleb jälgida digoksiini seerumikontsentratsioone.

Zidovudiin

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

Fenütoiin ja valproaat

On 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 taset seerumis. Teatatud on suurenenud seerumikontsentratsioonist.

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 klaritromütsiini ekspositsioon kaks korda ja 14-hüdroksüklaritromütsiini ekspositsioon vähenes 70%, samal ajal suurenes atasanaviiri AUC 28%. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerutalitlusega patsientidel annuse vähendamine vajalik. Mõõduka neerutalitluse häirega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50% võrra. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min, peab klaritromütsiini annust vähendama 75% võrra, kasutades sobivat klaritromütsiini ravimvormi. Klaritromütsiini annuseid üle 1000 mg ööpäevas ei tohi manustada koos proteaasi inhibiitoritega.

Itrakonasool

Mõlemad, nii klaritromütsiin kui ka itrakonasool, on CYP3A substraadid ja inhibiitorid, mis põhjustab kahesuunalisi ravimite koostoimeid. Klaritromütsiin võib suurendada itrakonasoolisaldust plasmas, samas võib itrakonasool suurendada klaritromütsiinisaldust plasmas. Itrakonasooli ja klaritromütsiini korraga võtvaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida tugevnenud või pikenenud farmakoloogilise toime nähtude ning sümptomite suhtes.

Sakvinaviir

Mõlemad, nii klaritromütsiin kui ka sakvinaviir, on CYP3A substraadid ja inhibiitorid ning leidub tõendeid kahesuunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja sakvinaviiri (pehmed želatiinkapslid, 1200 mg kolm korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel 12 tervele vabatahtlikule olid sakvinaviiri AUC ning C_{max} -i väärtused tasakaalukontsentratsiooni juures 177% ja 187% kõrgemad ainult sakvinaviiri manustamisel ilmnevatest väärtustest. Klaritromütsiini AUC ja C_{max} -i väärtused olid ligikaudu 40% kõrgemad kui ainult klaritromütsiini manustamisel. Piiratud aja jooksul kahe ravimi koosmanustamisel uuritud annustes/ravimvormides ei ole annuse

kohandamine vajalik. Pehme želatiinkapsli ravimvormiga tehtud ravimite koostoimete uuringutest saadud vaatlusandmed ei pruugi olla ülekantavad sakvinaviiri kõvade želatiinkapslite kasutamisest tulenevatele toimetele. Ainult sakvinaviiriga tehtud ravimite koostoimete uuringutest saadud vaatlusandmed ei pruugi olla ülekantavad toimetele, mida täheldatakse ravimisel sakvinaviiri/ritonaviiriga. Kui sakvinaviiri manustatakse koos ritonaviiriga, peab arvestama ritonaviiri võimaliku toimega klaritromütsiinile.

Verapamiil

Samaaegselt klaritromütsiini ja verapamiili võtvatel patsientidel on täheldatud hüpotensiooni, bradüarütmiaid ja laktatsidoosi.

Klaritromütsiinil ei ole täheldatud koostoimeid suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klaritromütsiini kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Hiirte, rottide, küülikute ja ahvidega läbi viidud uuringute tulemuste põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet embrüo/loote arengule. Seetõttu ei ole kasutamine raseduse ajal soovitatav ravi kasu ja riski hoolika kaalumiset.

Imetamine

Klaritromütsiini kasutamise ohutus imikute rinnaga toitmise ajal ei ole tõendatud. Klaritromütsiin eritub inimese rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Patsientidel tuleb enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arvestada, et ravimiga seoses võib tekkida uimasus, pearinglus, segasus ja desorienteeritus.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kliinilistes uuringutes ei olnud olemasoleva mükobakteriaalse infektsiooniga või ilma infektsioonita patsientide populatsioonide vahel olulisi erinevusi nimetatud seedetrakti kõrvaltoimete esinemuses.

b. Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, millest teatati klaritromütsiini toimeainet kiirelt vabastavate tablettide, suukaudse suspensiooni graanulite, süstelahuse pulbri, toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettidega tehtud kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal.

Kõrvaltoimed, mida peetakse klaritromütsiini kasutamisel võimalikuks, on toodud organsüsteemi klasside kaupa. Sageduse järgi jaotamisel kasutatakse järgmist liigitust: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (kõrvaltoimed turuletulekujärgsete kogemuste põhjal; ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud raskusastme alusel (kui see on hinnatav) alates raskematest.

Organsüsteemi klass	Väga sage 1/10	Sage 1/100...< 1/10	Aeg-ajalt 1/1000...< 1/100	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Infektsioonid ja infestatsioonid			Tselluliit ¹ , kandidiaas, gastroenteriit ² , nakkus ³ , vaginaalne infektsioon	Pseudomembranoosne koliit, erüsiipel, erütrasm
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, neutropeenia ⁴ , trombotsüteemia ³ , eosinofiilia ⁴	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired ⁵			Anafülaktoidsed reaktsioon ¹ , ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired			Anoreksia, söögiisu vähenemine	Hüpoglükeemia ⁶
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus, närvilisus ³ , karjumine ³	Psühhootiline häire, segasusseisund, depersonalisatsioon, depressioon, desorienteeritus, hallutsinatsioonid, ebanormaalsed unenäod
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia, peavalu, maitsemuutused	Teadvuse kaotus ¹ , düskineesia ¹ , peeringlus, unisus ⁷ , treemor	Krambid, ageusia, parosmia, anosmia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus, kuulmise halvenemine, tinnitus	Kurtus
Südame häired			Südameseiskus ¹ , kodade virvendus ¹ , elektrokardiogrammil pikenenud QT ⁸ , ekstrasüstolid ¹ , palpitatsioonid	<i>Torsade de pointes</i> ⁸ , vatsakeste tahhükardia ⁸
Vaskulaarsed häired		Vasodilatatsioon ¹		Verejooks ⁹
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma ¹ , ninaverejooks ² , kopsuemboolia ¹	
Seedetrakti häired		Diarröa ¹⁰ , oksendamine, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu	Ösofagiit ¹ , gastroösofageaalne reflukshaigus ² , gastriit, proktalgia ² , stomatiit, glossiit, kõhupuhitus ⁴ , kõhukinnisus, suukuivus, röhitised, gaasid	Äge pankreatiit, keele värvuse muutus, hammaste värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni analüüside normist kõrvalekaldumine	Kolestaas ⁴ , hepatiit ⁴ ,alaniini aminotransferaasi tõus, aspartaadi aminotransferaasi tõus, gamma-glutamüüli transferaasi tõus ⁴	Maksapuudulikkus ¹¹ , hepatotsellulaarne ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, hüperhidroos	Bulloosne dermatiit ¹ , sügelus, urtikaaria, makulo-papuloosne lööve ³	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵ , toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁵ , ravimilööve eosinofiilia

				ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), akne
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Lihaste spasmid ³ , skeletilihaste jäikus ¹ , lihasvalu ²	Rabdomüolüüs ^{2,12} , müopaatia
Neerude ja kuseteede häired			Kreatiniinisalduse tõus veres ¹ , urea sisalduse tõus veres ¹	Neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Flebiit süstekohas ¹	Süstekoha valu ¹ , süstekoha põletik ¹	Halb enesetunne ⁴ , palavik ³ , astenia, valu rinnus ⁴ , külmavärinad ⁴ , väsimus ⁴	
Uuringud			Albumiini/globuliini suhte häired ¹ , suurenenud alkaalse fosfataasi sisalduse tõus veres ⁴ , suurenenud laktaatdehüdrogenaasi sisalduse tõus veres ⁴	INR suurenenud ⁹ , pikenenud protrombiini aeg ⁹ , uriini värvuse muutused

Et nendest reaktsioonidest on vabatahtlikult teatanud määramatu arv inimesi, ei ole nende sagedust alati võimalik täpselt hinnata ega kindlaks teha põhjuslikku seost eksponeeritusega ravimile. Eeldatavasti on eksponeeritus klaritromütsiinravile suurem kui 1 miljard patsiendi ravipäeva.

** Mõnede kirjeldatud rabdomüolüüsi juhtude puhul oli klaritromütsiini manustatud samal ajal statiinide, fibraatide, kolhitsiini või allopurinooliga.

¹ Kõrvaltoimed, millest on teatatud ainult seoses süstelahuse pulbriga

² Kõrvaltoimed, millest on teatatud ainult seoses toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega

³ Kõrvaltoimed, millest on teatatud ainult seoses suukaudse suspensiooni graanulitega

⁴ Kõrvaltoimed, millest on teatatud ainult seoses toimeainet kiirelt vabastavate tablettidega

^{5, 8, 10, 11, 12} (vt lõik a)

^{6, 7, 9} Vt lõik c)

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Flebiit süstekohas, valu süstekohas, valu veresoone punkteerimiskohas ja süstekoha põletik on spetsiifilised klaritromütsiini intravenoosel manustamisel.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud surmaga lõppenud maksapuudulikkust, mis üldjuhul on olnud seotud raske kaasuva haigusega ja/või samaaegselt saadud ravimitega (vt lõik 4.4).

Erilist tähelepanu tuleb pöörata kõhulahtisusele, sest *Clostridium difficile*'ga seotud kõhulahtisust (CDAD) on kirjeldatud peaaegu kõigi antibakteriaalsete ravimite, sealhulgas klaritromütsiini kasutamisel, ja see võib ulatuda kergest kõhulahtisusest kuni surmaga lõppeva koliidini (vt lõik 4.4).

Raske ägeda ülitundlikkusreaktsiooni nagu anafülaksia, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi korral tuleb ravi klaritromütsiiniga kohe katkestada ja alustada kiiresti sobivat ravi (vt lõik 4.4).

Nagu teiste makroliidide puhul, on ka klaritromütsiini kasutamisel harva kirjeldatud QT-intervalli pikenemist, ventrikulaarset tahhükardiat ja *torsade de pointes*'i (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Peaaegu kõikide antibakteriaalsete ravimite, sealhulgas klaritromütsiini puhul, on kirjeldatud pseudomembranooset koliiti, mille raskusaste võib ulatuda kergest kuni eluohtlikuni. Seetõttu on tähtis arvestada selle diagnoosi võimalikkust patsientidel, kellel pärast antibakteriaalsete ravimite

manustamist on tekkinud kõhulahtisus (vt lõik 4.4).

Mõnede kirjeldatud rabdomüolüüsi juhtude puhul oli klaritromütsiini manustatud samaaegselt statiinide, fibraatide, kolhitsiini või allopurinooliga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Turuletulekujärgselt on teatatud kolhitsiini toksilisusest, kui kolhitsiini on kasutatud samal ajal klaritromütsiiniga, eriti eakatel ja/või neerupuudulikkusega patsientidel. Mõned juhud on lõppenud surmaga. (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Harva on teatatud hüpoglükeemia juhtudest, millest mõned on esinenud patsientidel, kes on samal ajal saanud suukaudseid hüpoglükeemilisi ravimeid või insuliini (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

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

Klaritromütsiini manustamisel koos varfariiniga on risk raske hemorraagia tekkeks ning INR-i tõusuks ja protrombiini aja oluliseks piknemiseks. INR-i ja protrombiini aegu tuleb sageli jälgida siis, kui patsiendid saavad korraga klaritromütsiini ning suukaudseid antikoagulante (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Harva on teatatud klaritromütsiini toimeainet aeglustatult vabastavate tablettide leidumisest väljaheites, millest paljud juhud on esinenud patsientidel, kellel on anatoomilised (sealhulgas ileostoom või kolostoom) või funktsionaalsed häired koos seedetrakti läbimise aja lühenemisega. Mitmes aruandes on tabletijääkide esinemine olnud seoses kõhulahtisusega. Patsientidele, kellel leidub väljaheites tabletijääke ja kelle seisund ei parane, on soovitatav määrata klaritromütsiini teine ravimvorm (nt suspensioon) või muu antibiootikum.

Patsientide erirühm: kõrvaltoimed immuunpuudulikkusega patsientidel (vt lõik e)

d. Lapsed

Lastele mõeldud klaritromütsiini suspensioonidega on läbi viidud kliinilisi uuringuid 6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel. Seetõttu tuleb alla 12-aastastel lastel kasutada lastele mõeldud klaritromütsiini suspensiooni. Piisavate andmete puudumise tõttu ei saa soovitada alla 18-aastastele patsientidele klaritromütsiini intravenoosset manustamist.

Kõrvaltoimete oodatav esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on lastel samad nagu täiskasvanutel.

e. Teised eripopulatsioonid

Immuunpuudulikkusega patsiendid

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

Täiskasvanud patsientidel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed klaritromütsiini 1000 mg ja 2000 mg ööpäevase annusega järgmised: iiveldus, oksendamine, maitsemuutused, kõhuvalu, kõhulahtisus, lööve, kõhupuhitus, peavalu, kõhukinnisus, kuulmishäire, seerumi glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaasi (SGOT) ja seerumi glutamaat-püruvaadi transaminaasi (SGPT) sisalduse suurenemine. Väheste sagedusega esines veel düspnoe, unetust ja suukuivust. Patsientidel, keda raviti 1000 mg ja 2000 mg annustega, oli esinemus samasugune, kuid patsientidel, kes said päevase koguannusena 4000 mg klaritromütsiini, oli kõrvaltoimete esinemissagedus umbes 3...4 korda suurem.

Nendel immuunpuudulikkusega patsientidel hinnati laboratoorseid väärtusi, mis jäid konkreetse analüüsi normvahemikust väga kaugele (st väga suured või väikesed). Nende kriteeriumite põhjal oli umbes 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 arv. Väiksemal protsendil kahe annustamisrühma patsientidest oli suurenenud ka vere ureaalämmastiku

(BUN) sisaldus. Ööpäevas 4000 mg saanud patsientidel täheldati veidi suuremat ebanormaalsete väärtuste esinemissagedust kõikide näitajate osas, välja arvatud valgete vereliblede arv.

4.9 Üleannustamine

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

Üleannustamisega kaasnevaid kõrvaltoimeid tuleb ravida imendumata ravimi kohese eemaldamise ja toetava raviga. Klaritromütsiinisaldust nagu ka teiste makroliidide sisaldust seerumis ei mõjuta eeldatavastihemodialüüs ega peritoneaaldialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, makroliidid.

ATC rühm: J01FA09

Toimemehhanism

Klaritromütsiin on poolsünteetiline makroliidantibiootikum, mis on saadud erütromütsiini laktoonringis CH₃O rühma asendamisel hüdroksüülrühmaga. Keemiliselt on klaritromütsiin 6-O-metüülerütromütsiin A.

Selle antibakteriaalne toime seisneb tundlike bakterite 50S ribosomaalse subühikuga seondumises ja valgusünteesi pärssimises.

Resistentsus

Klaritromütsiinil on suurepärane *in vitro* aktiivsus standardsete bakteritüvede ja kliiniliste isolaatide vastu. Klaritromütsiinil on tugev toime väga erinevatesse aeroobsetesse ja anaeroobsetesse grampositiivsetesse ning gramnegatiivsetesse mikroorganismidesse. Üldiselt on klaritromütsiini minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIC) kaks korda madalamad kui erütromütsiinil.

In vitro andmed näitavad, et klaritromütsiinil on suurepärane aktiivsus *Legionella pneumophila* ja *Mycoplasma pneumoniae* vastu. See on bakteritsiidne *Helicobacter (campylobacter) pylori* vastu; klaritromütsiini konkreetne toime on tugevam neutraalse pH kui happelise pH juures. *In vitro* ja *in vivo* andmed näitavad, et see antibiootikum on aktiivne kliiniliselt oluliste mükobakterite vastu. *In vitro* andmed näitavad, et enterobakterid, *Pseudomonas sp.* ja muud gramnegatiivsed laktoosi mittefermenteerivad batsillid ei ole klaritromütsiinile tundlikud.

In vitro ja ka punktis 4.1 kirjeldatud kliiniliste nakkuste puhul on klaritromütsiin näidanud aktiivsust suurema osa järgmiste mikroorganismide tüvede suhtes:

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid:

Streptococcus pyogenes,
Staphylococcus aureus,
Streptococcus pneumoniae,
Listeria monocytogenes.

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid:

Haemophilus influenzae,
Haemophilus parainfluenzae,
Moraxella (Branhamella) catarrhalis,
Neisseria gonorrhea,
Legionella pneumophila.

Muud mikroorganismid:

Mycoplasma pneumoniae,
Chlamydia pneumonia (TWAR),

Chlamydia thrachomatis.

Mükobakterid:

Mycobacterium leprae,

Mycobacterium kansasii,

Mycobacterium chelonae,

Mycobacterium fortuitum.

Mycobacterium Avium Complex (MAC), mis koosneb:

Mycobacterium avium'ist,

Mycobacterium intracellulare'st.

Beetalaktamaasi tootmine ei tohiks kuidagi mõjutada klaritromütsiini toimet.

Märkus: enamik metüülsilliini ja oksatsilliini suhtes resistentseid stafülokoki tüvesid on resistentsed ka klaritromütsiini suhtes.

Helikobakter:

Helicobacter (campylobacter) pylori.

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid:

Streptococcus agalactiae,

Streptokokid (C, F, G rühm),

Streptococcus viridans'i rühm.

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid:

Bordetella pertussis,

Pasteurella multocida.

Anaeroobsed grampositiivsed mikroorganismid:

Clostridium perfringens,

Peptococcus niger,

Propionibacterium acnes.

Spiroheetid:

Borrelia burgdorferi,

Treponema pallidum.

Kampülobakter:

Campylobacter jejuni.

Tundlikkuse piirid

Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee (EUCAST) on kindlaks määranud järgnevad klaritromütsiini tundlikkuse piirid (ingl *breakpoints*), eristades tundlikke mikroorganisme resistentsetest mikroorganismidest.

Tundlikkuse piirid (CIM, mikrogramm/ml)		
mikroorganism	Tundlikkus ($\leq$)	Resistentsus ($>$)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 mikrogramm/ml	0,5 mikrogramm/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mikrogramm/ml	2 mikrogramm/ml
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mikrogramm/ml	32 mikrogramm/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mikrogramm/ml	0,5 mikrogramm/ml

Klaritromütsiini kasutatakse *H. pylori* eradikatsiooniks; minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC) on $\leq 0,25$ mikrogramm/ml, mille on tundlikkuse piirina määratlenud Kliinilise ja Laboratoorsete Standardite Instituut (Clinical and laboratory Standards Institute, CLSI).

Omandatud resistentsuse levik konkreetsete liikide puhul võib ajas ja geograafiliselt erineda ning seetõttu on eriti raskete infektsioonide ravimisel soovitatav lähtuda kohalikust teabest. Kui kohalik resistentsuse levik muudab vähemalt mõnede infektsioonitüüpide puhul ravimi kasulikkuse küsitavaks, tuleb vajaduse korral küsida nõu ekspertidelt.

Klaritromütsiinil on väljendunud toime laia spektri aeroobsete, anaeroobsete, grampositiivsete, gramnegatiivsete ja happeresistentsete bakterite suhtes. 14-(R)-hüdrosükklaritromütsiini *Haemophilus influenzae* vastane toime on tugevam kui klaritromütsiinil. *In vitro* uuringute põhjal võib arvata, et 14-(R)-hüdrosükklaritromütsiini ja selle lähteaine toimed *H. influenzae*'sse summeeruvad.

Kategooria: tundlikud mikroorganismid		
Grampositiivsed	Gramnegatiivsed	Muud
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Chlamydia pneumonia</i> (TWAR)
<i>Peptococcus niger</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
F rühma <i>Streptococcus</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>
		<i>Mycobacterium fortuitum</i>
		<i>Mycobacterium intracellulare</i>
		<i>Mycobacterium kansasii</i>
		<i>Mycobacterium leprae</i>
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
2. kategooria: mikroorganismid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleemiks #		
<i>Staphylococcus aureus</i> (tundlikud või resistentsed* metitsilliinile) ++		
<i>Staphylococcus koagulaasnegatiivne</i> +		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *+		
<i>Streptococcus pyogenes</i> *		
<i>Streptococcus</i> B, C, G rühm		
<i>Streptococcus spp.</i>		
3. kategooria: loomuliku resistentsusega mikroorganismid		
Enterobakterid		
Gramnegatiivsed laktoosi mittefermenteerivad pulkbakterid		
* tüved, mille suhtes on tõhusus kliinilistes uuringutes tõestatud (kui on tundlikud)		
§ tundlikkuse piirid makroliidide ja sarnaste antibiootikumide suhtes määrati nii, et metsikut tüüpi <i>H. influenzae</i> tundlikkus on keskmine		
+ viitab tüvedele, mille puhul täheldati kõrget resistentsuse määra (üle 50%) ühes või enamas Euroopa Liidu paikkonnas/riigis/piirkonnas (piirkondades)		
# ≥ 10% resistentsed vähemalt ühes Euroopa Liidu riigis		

FK/FD suhe

Inimesel leitud klaritromütsiini peamisel metaboliidil 14-hüdrosükklaritromütsiinil on antimikroobne toime. See metaboliit on enamiku mikroorganismide puhul samuti aktiivne või kaks korda vähem aktiivne kui lähteühend, välja arvatud *H. influenzae* puhul, mille suhtes see on kaks korda aktiivsem kui lähteaine. Lähteaine ja 14-hüdrosükklaritromütsiini metaboliit toimivad *H. Influenzae*'sse *in vitro* ja *in vivo* aditiivselt või sünergiliselt sõltuvalt bakteritüvedest.

Mitmetes infektsiooni eksperimentaalmodelites selgus, et klaritromütsiin on loomadel 2...10 korda aktiivsem kui erütromütsiin. Näiteks selgus, et hiirtel on see erütromütsiinist tõhusam süsteemsete infektsioonide puhul, nahaaluste abstsesside puhul ning *S. pneumoniae*, *S. aureus*'e, *S. pyogenes*'e ja *H. influenzae* põhjustatud hingamiseldkonna infektsioonide puhul. *Legionella*'st põhjustatud infektsioonide puhul merisigadel oli efekt ilmsel; intraperitoneaalne klaritromütsiini annus 1,6 mg/kg ööpäevas oli tõhusam kui erütromütsiin 50 mg/kg ööpäevas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klaritromütsiini kineetikat suukaudsel manustamisel on põhjalikult uuritud märkimisväärsel hulgal loomaliikidel ja täisealistel inimestel. Need uuringud näitavad, et klaritromütsiini imendub kiiresti. Tablettide absoluutne biosaadavus on ligikaudu 50%. Puuduvad tõendid kumuleerumise kohta ja metabolism ei muutu pärast mitme annuse manustamist.

Toidu olemasolu seedetraktis vahetult enne manustamist suurendab klaritromütsiini biosaadavust keskmiselt 25%. See tõus on siiski väike ega ole soovitatavate annuste korral kliiniliselt oluline. Seega võib klaritromütsiini manustada söögiaegadest eraldi.

Jaotumine

In vitro

In vitro uuringud näitavad, et klaritromütsiini seonduvus inimese plasmavalkudega on kontsentratsioonide 0,45...4,5 mikrogrammi/ml puhul umbes 70%. 45,0 mikrogrammi/ml puhul 41%-ni langenud seonduvus lubab oletada, et seondumiskohad võivad küllastuda, kuid seda on ette tulnud ainult terapeutilisest annusest palju suurema ravimikontsentratsiooni puhul.

In vivo

Loomkatsete tulemused näitavad, et klaritromütsiini jaotub laialdaselt kõigisse kudedesse, v.a kesknärvisüsteem, sealjuures on ravimi kontsentratsioonid kudedes mitu korda suuremad kui plasmas. Suuremat kontsentratsiooni leiti kopsudes ja maksas: kudede ja plasma suhe 10...20.

Biotransformatsioon

Terapeutilistes annustes oli seonduvus plasmavalkudega umbes 70%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse 2 tundi pärast manustamist. 250 mg annuse manustamisel iga 12 tunni järel saavutatakse tasakaalukontsentratsiooni maksimaalne ravimikontsentratsioon plasmas 2./3. päeval (klaritromütsiini ligikaudu 1 mikrogrammi/ml ja 14-hüdroksüklaritromütsiini 0,6 mikrogrammi/ml). Klaritromütsiini eritumise poolväärtusaeg jääb vahemikku 3...4 tundi, metaboliidil 5...6 tundi. Tasakaalukontsentratsioonis 14-hüdroksüklaritromütsiini sisaldus ei suurene proportsionaalselt klaritromütsiini annusega ning klaritromütsiini ja tema hüdroksüülitud metaboliidi poolväärtusajad võivad suuremate annuste korral olla pikemad. Klaritromütsiini mittelineaarne farmakokineetika, mis on seotud 14-hüdroksüülimise ja N-demetüülimise üldise vähenemisega suuremates annustes, näitab, et mittelineaarne ainevahetus muutub ilmsemaks suuremates annustes.

Eritumine

Ühekordse 250 mg annuse manustamisel toimub metaboliseerumine peamiselt maksas. Ligikaudu 38% annusest eritub uriiniga ja 40% väljaheitega.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Patsiendid

Klaritromütsiini ja tema 14-hüdroksümetaboliiti jaotuvad kiiresti keha kudedesse ja vedelikesse.

Vähesed andmed piiratud arvult patsientidelt näitavad, et pärast suukaudset klaritromütsiini manustamist ei saavutata tserebrospinaalvedelikus märkimisväärselt kontsentratsiooni (st liikvoris ainult 1...2% seerumikontsentratsioonist normaalse hematoentsefaalse barjääriga patsientidel). Kudedes on ravimikontsentratsioon üldiselt suurem kui seerumis. Allpool on esitatud näited koe- ja seerumikontsentratsioonist.

Keskmine CLARITHROMYCIN GRINDEKS'i kontsentratsioon (250 mg kaks korda ööpäevas)		
Koe tüüp	Kude	Seerum
Kurgumandlid	1,6 mikrogrammi/g	0,8 mikrogrammi/ml
Kops	8,8 mikrogrammi/g	1,7 mikrogrammi/ml

Eakate farmakokineetilised uuringud on näidanud, et klaritromütsiini manustamise mis tahes täheldatud toimed on seotud neerufunktsiooni, mitte vanusega.

Mycobacterium avium'i põhjustatud infektsioonid

HIV-nakkusega täiskasvanutele 500 mg klaritromütsiini manustamisel iga 12 tunni tagant olid klaritromütsiini ja 14-hüdroksüklaritromütsiini tasakaalukontsentratsioonid samasugused kui ilma HIV-nakkuseta patsientidel. Kuid manustades suuremaid annuseid, mis võivad olla vajalikud *Mycobacterium avium*'i infektsioonide raviks, oli klaritromütsiini kontsentratsioon palju suurem kui tavapäraste annuste puhul. HIV-nakkusega täiskasvanud patsientidel, kes võtsid 1000 ja 2000 mg klaritromütsiini ööpäevas jagatuna kaheks annuseks, oli klaritromütsiini maksimaalne tasakaalukontsentratsioon 2...4 mikrogrammi/ml ja 5...10 mikrogrammi/ml. Eritumise poolväärtusaeg oli suuremate annuste puhul pikem kui nakkuseta isikutel tavapäraste annuste puhul. Suuremad plasmakontsentratsioonid ja pikemad poolväärtusajad kõnealuste annuste puhul on vastavuses klaritromütsiini teadaolevalt mittelineaarse farmakokineetikaga.

Maksatalitluse häire

Uuringus, milles võrreldi tervete inimeste rühma ja maksatalitluse häirega inimeste rühma, kes said raviks 250 mg CLARITHROMYCIN GRINDEKS'i kaks korda ööpäevas 2 päeva jooksul ja 3. päeval 250 mg üksikannusena, ei täheldatud CLARITHROMYCIN GRINDEKS'i tasakaalukontsentratsioonis ja süsteemses kliirensis rühmade vahel olulisi erinevusi. Teisest küljest oli maksakahjustusega patsientide rühmas 14-hüdroksümetaboliidi tasakaalukontsentratsioon selgelt väiksem. 14-hüdroksüüli lähteaine hüdroksüülmise vähenenud metaboolset kliirensit kompenseeris osaliselt lähteaine renaalse kliirensi suurenemine, mille tulemusel lähteaine tasakaalukontsentratsioon maksatalitluse häirega patsientidel sarnanes tervetel täheldatud tasakaalukontsentratsiooniga. Need tulemused näitavad, et mõõduka maksatalitluse häirega, kuid normaalse neerutalitlusega patsientidel puudub vajadus annuse kohandamiseks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuste uuringutes oli toksilisus seotud annuse, ravi kestuse ja liikidega.

Kõikidel liikidel oli peamine sihtelund maks. Ahvidel ja koertel täheldati maksakahjustusi 14 päeva pärast. Toksilisusega seotud süsteemse ekspositsiooni tase ei ole teada, kuid toksilised annused mg/kg olid suuremad kui inimesele soovitatavad terapeutilised annused.

In vitro ja *in vivo* uuringute kompleksis ei leitud tõendeid klaritromütsiini mutageense potentsiaali kohta.

Viljakuse ja sigivuse uuringutes rottidel ei ilmnenud mitte mingeid ebasoodsaid toimeid. Teratogeensuse uuringud Wistari rottidel (p/o) ja Sprague-Dawley rottidel (p/o ja i/v), Uus-Meremaa valgetel küülikutel ja ahvidel ei näidanud mingit klaritromütsiini tingitud teratogeensust. Siiski ilmnes hilisemas sarnases uuringus Sprague-Dawley rottidel vähesel määral (6%) südame ja veresoonkonna anomaaliade esinemist, mille põhjuseks võis olla geneetiliste muutuste spontaanne väljendumine. Kahes uuringus hiirtel täheldati erineval määral (3...30%) suulaelõhe esinemist ja ahvidel embrüote kaotusi, kuid ainult nende ravimikontsentratsioonide puhul, mis olid emale selgelt toksilised.

Inimestele soovitatavate terapeutiliste annuste juures oluliseks peetavaid toksikoloogilisi tulemusi ei kirjeldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

eelželatiniseeritud tärklis,
kroskarmelloosnaatrium,
povidoon,
mikrokristalliline tselluloos,
veevaba kolloidne ränidioksiid,
magneesiumstearaat (E572).

Tableti kate:

hüpromelloos,
titaandioksiid (E171),
talk,
propüleenglükool.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamise eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister: PVC/PVDC/alumiinium

Pakendi suurused:

7, 8, 14 või 16 õhukese polümeerikattega tabletti

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057,
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

811013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

28.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2013