

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Klacid SR 500 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Klaritromütsiin 500 mg tabletis.
INN. Clarithromycinum

Teadaolevat toimet omav abiained:

Laktoos: 115 mg tabletis
Naatrium: 15,3 mg tabletis
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.
Kollane ovaalse kujuga toimeainet modifitseeritult vabastav tablett, mis sisaldab 500 mg klaritromütsiini.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Kliiniliselt oluline toimespekter. *Bordetella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae* (esineb resistentsid tüvesid), *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus* (esineb resistentsid tüvesid), *Streptococcus* (välja arvatud penitsilliinresistentne *Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (esineb resistentsid tüvesid), *Ureaplasma urealyticum*.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed

Soovitav Klacid SR 500 mg annus täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele on 500 mg üks kord ööpäevas koos toiduga.

Tõsisemate infektsioonide korral võib annust suurendada 1000 mg-ni (kaks 500 mg toimeainet modifitseeritult vabastava tabletti) ööpäevas. Tavaline ravikuuri kestus on 5...14 päeva, v.a keskkonnatekkese pneumoonia ja sinusiidi ravi, mis kestab 6...14 päeva.

Ärge purustage ega närige Klacid SR 500 mg tablette.

Lapsed (alla 12-aastased)

Klacid SR ei ole soovitatav kasutada alla 12-aastastel lastel. Klaritromütsiini toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettide kasutamist alla 12-aastastel lastel ei ole uuritud. 6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel on kliinilised uuringud läbi viidud klaritromütsiini pediatrilise suspensiooniga. Seetõttu tuleb alla 12-aastastel lastel kasutada klaritromütsiini pediatrilist suspensiooni (suukaudse suspensiooni graanuleid).

Neerukahjustusega patsiendid

Märkimisväärse neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min) ei tohi Klacid SR 500 mg kasutada, kuna selle toote manustamisel ei ole võimalik klaritromütsiini annust sobivalt vähendada.

Selles patsiendirühmas võib kasutada klaritromütsiini kiirelt vabastavaid tablette (vt lõik 4.3).

Mõõduka neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min), tuleb klaritromütsiini annust vähendada poole võrra, mis on klaritromütsiini modifitseeritult vabastavate tablettide maksimaalne ööpäevane annus.

4.3 Vastunäidustused

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

Kuna ööpäevane annus ei saa olla väiksem kui 500 mg, on klaritromütsiini toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid vastunäidustatud patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min. Selles patsiendirühmas tuleb kasutada teisi ravimvorme.

Klaritromütsiini samaaegne manustamine koos järgmiste ravimitega on vastunäidustatud:

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

Klaritromütsiini ei tohi anda hüpokaleemiaga patsientidele (risk pikenenud QT intervalli tekkeks).

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Raske neerupuudulikkusega patsientidel on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.2).

Klaritromütsiin eritub peamiselt maksa kaudu. Seega tuleb maksafunktsiooni häirega patsientidele seda antibiootikumi manustada ettevaatusega. Klaritromütsiini tuleb ettevaatusega manustada ka mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientidele.

On teatud fataalse maksapuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis eelnevalt olla mõni maksahaigus või siis kasutati teisi maksatoksilisi ravimeid. Patsiente tuleb teavitada, et nad lõpetaksid ravi ja pöörduksid oma arsti poole, kui neil tekivad maksahaiguse nähud ja sümptomid nagu isutus, ikterus, tume uriin, kihelus või valulikkus kõhus.

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

Kolhitsiin

Turuletulekujärgselt on teatud kolhitsiinimürgistustest klaritromüsiini ja kolhitsiini samaaegsel kasutamisel, eeskätt eakatel, kusjuures mõnel juhul esines patsiendil neerupuudulikkus. Mõnedel sellistest patsientidest on teatud surmajuhtudest (vt lõik 4.5). Klaritromüsiini ja kolhitsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

Klaritromüsiini kasutamisel koos teiste ototoksiliste ravimitega, eeskätt aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus. Ravi jooksul ja pärast ravi tuleb kontrollida vestibulaarset ja kuulmisfunktsiooni.

Riski tõttu QT intervalli pikenemise tekkeks tuleb klaritromüsiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on südame pärgarteri haigus, raske südamepuudulikkus, hüpomagneemia, bradükardia (<50 lööki minutis), samuti juhul kui samaaegselt manustatakse teisi ravimeid, millega kaasneb QT intervalli pikenemine (vt lõik 4.5). Klaritromüsiini ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT intervalli pikenemine või anamneesis ventrikulaarne arütmia (vt lõik 4.3).

Pneumoonia

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

Kerge kuni mõõduka raskusega naha ja pehmete kudede infektsioonid

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

Ägedate akuutsete ülitundlikkusreaktsioonide, nt anafülaksia, Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ja DRESS'i korral tuleb klaritromüsiinravi otsekohe lõpetada ja alustada viivitamatult sobivat ravi.

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

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Klaritromütsiini määramisel koos teiste statiinidega tuleb olla ettevaatlik. Klaritromütsiini ja statiine võtvatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes. Olukorras, kus samaaegne klaritromütsiini ja statiinide kasutamine on möödapääsmatu, on soovitatav määrata statiine väikseimas võimalikus annuses. Kaaluda võib sellise statiini kasutamist, mis ei sõltu CYP3A metabolismist (nt fluvastatiin) (vt lõik 4.5).

Suukaudsed hüpopglükeemilised ained/insuliin

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete (nt sulfonüüluuread) ja/või insuliiniga võib põhjustada olulist hüpopglükeemiat. Soovitatav on hoolikalt jälgida glükoosi taset (vt lõik 4.5).

Suukaudsed antikoagulandid

Klaritromütsiini manustamisel koos varfariiniga esineb risk tõsise verejooksu tekkeks ja INR (*International Normalized Ratio*) ning protrombiinaja väärtuste oluliseks suurenemiseks (vt lõik 4.5). Kuni patsiendile manustatakse üheaegselt klaritromütsiini ja suukaudset antikoagulanti, tuleb sagedasti kontrollida INR ja protrombiiniaega.

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

Sarnaselt teistele antibiootikumidele võib pikaajalise kasutamise tagajärjel tekkida mittetundlike bakterite ja seente kolooniate hulga suurenemine. Kui tekivad superinfektsioonid, tuleb alustada sobivat ravi.

Samuti tuleb tähelepanu pöörata ristuva resistentsuse võimalusele klaritromütsiini ja teiste makroliidravimite vahel, aga ka linkomütsiini ja klindamütsiiniga.

Abiained

Klaritromütsiini toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lappi laktaasipuudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Üks tablett sisaldab 15,3 mg (0,665 mmol) naatriumi. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil.

See ravim võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

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

On teatatud, et makroliidid muudavad terfenadiini metabolismi, mis põhjustab terfenadiini taseme tõusu, mis mõnikord on seotud selliste südame rütmihäirete, nagu QT-intervalli pikenemise, ventrikulaarse tahhükardia, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*'iga (vt lõik 4.3). Ühes uuringus 14 tervel vabatahtlikul põhjustas klaritromütsiini ja terfenadiini samaaegne manustamine terfenadiini happelise metaboliidi seerumitaseme kahe- kuni kolmekordse tõusu ja QT intervalli pikenemise, mis ei põhjustanud kliiniliselt märgatavat toimet. Sarnaseid toimeid on täheldatud ka astemisooli ja teiste makroliidide samaaegsel manustamisel.

Tungaltera alkaloidid

Turuletulekujärgsed teated näitavad, et klaritromütsiini samaaegne manustamine koos ergotamiini või dihüdroergotamiiniga on seotud ägeda ergotamiini toksilisusega, mida iseloomustavad vasospasm ja isheemia jäsemetes ning teistes kudedes, sh kesknärvisüsteemis. Klaritromütsiini ja tungaltera alkaloidide samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

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

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

Teiste ravimite toime klaritromütsiinile

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

Järgmised ravimid mõjutavad teadaolevalt või arvatavalt klaritromütsiini tsirkuleerivat kontsentratsiooni; vajalik võib olla klaritromütsiini annuse kohandamine või alternatiivse ravi kaalumine.

Efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin

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

Etraviriin

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

Flukonasool

200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas samaaegne manustamine 500 mg klaritromütsiiniga kaks korda ööpäevas 21 tervele vabatahtlikule viis klaritromütsiini keskmise minimaalse tasakaalukontsentratsiooni (C_{min}) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suurenemiseni 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 200 mg ritonaviiri iga kaheksa tunni järel ja 500 mg klaritromütsiini iga 12 tunni järel koosmanustamine põhjustas klaritromütsiini metabolismi märkimisväärse inhibeerimise. Samaaegsel manustamisel ritonaviiriga suurenes klaritromütsiini C_{max} 31%, C_{min} suurenes 182% ja AUC suurenes 77%. Täheledatakse 14-OH-klaritromütsiini moodustumise olulist täielikku inhibeerimist. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse vähendamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidel tuleb siiski arvestada järgmisi annuse kohandamisi:

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

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

Klaritromütsiini toime teistele ravimitele

CYP3A-põhised koostoimed

Teadaolevalt CYP3A inhibeeriva klaritromütsiini samaaegne manustamine koos ravimiga, mis peamiselt metaboliseeritakse CYP3A vahendusel, võib põhjustada ravimi kontsentratsioonide suurenemisi, 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, võib kaaluda annuse kohandamist ja 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, ergot-alkaloidid, lovastatiin, metüülprednisoloon, midasolaam, omeprasool, suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, vt lõik 4.4), pimosiid, kinidiin, rifabutiin, sildenafil, simvastatiin, siroliimus, takroliimus, terfenadiin, triasolaam ja vinblastiin; käesolev loetelu ei ole ammendav. Ravimid, mis toimivad tsütokroom P450 süsteemis sarnase mehhanismiga teiste isoensüümide vahendusel, on fenütoin, teofülliin ja valproaat.

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

Suukaudsed hüpoglükeemilised ained/insuliin

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

Antiarütmikumid

On turuletulekujärgseid teateid *torsades de pointes*'i tekkimisest klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel koos kinidiini või disopüramiidiga. Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel koos nende ravimitega tuleb elektrokardiogrammil jälgida QTc-intervalli pikenemist. Samuti tuleb jälgida kinidiini ja disopüramiidi taset seerumis.

Omeprasool

Tervetele täiskasvanutele anti klaritromütsiini (500 mg iga 8 tunni järel) kombinatsioonis omeprasooliga (40 mg ööpäevas). Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel 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 üksi, ja 5,7, kui omeprasooli manustati koos klaritromütsiiniga.

Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil

Kõik need fosfodiesteri inhibiitorid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A vahendusel ja samaaegne klaritromütsiini manustamine võib CYP3A inhibeerida. Klaritromütsiini samaaegne manustamine koos sildenafili, tadalafiliga või vardenafiiliga võib tõenäoliselt põhjustada fosfodiesteri inhibiitori suurenenud ekspositsiooni. Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil annuste vähendamist tuleks kaaluda, kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt koos klaritromütsiiniga.

Teofülliin, karbamasepiin

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

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 märkimisväärselt suurenenud tolterodiini seerumikontsentratsioone. CYP3A inhibiitorite, nt klaritromütsiini olemasolul võib CYP2D6 aeglaselt metaboliseerival populatsioonil osutada vajalikuks tolterodiini annust vähendada.

Triasolobensodiasepiinid (nt alprasolaam, midasolaam, triasolaam)

Kui midasolaami manustatakse 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. Kui intravenooset midasolaami manustatakse 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, nitrasepaam, lorasepaam), ei ole kliiniliselt oluline koostoime klaritromütsiiniga tõenäoline.

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

Olemas on *in vivo* andmed inimesel, mis kirjeldavad koostoimet klaritromütsiini ja järgmiste ravimite vahel: aprepitant, eletriptaan, halofantriin ja ziprasidoon. Siiski, kuna *in vitro* andmed viitavad sellele, et need ravimid on CYP3A substraadid, tuleb nende samaaegsel manustamisel koos klaritromütsiiniga rakendada ettevaatust.

Eletriptaani ei tohi manustada koos CYP3A inhibiitoritega nagu klaritromütsiin. On spontaansid või avaldatud teateid CYP3A inhibiitorite, nagu klaritromütsiini ravimi koostoimetest koos tsüklosporiini, takroliimuse, metüülprednisolooni, vinblastiini ja tsilostasooliga.

Teised ravimite koostoimed

Aminoglükosiidid

Ettevaatus on soovitatav seoses klaritromütsiini samaaegse manustamisega koos teiste ototoksiliste ravimitega, eeskätt 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. Kui klaritromütsiini ja kolhitsiini manustatakse koos, võib Pgp ja CYP3A inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia kolhitsiini ekspositsiooni suurenemiseni. Patsiente tuleb jälgida kolhitsiini toksilisuse kliiniliste sümptomite suhtes (vt lõik 4.4).

Digoksiin

Digoksiin on arvatavalt väljavoolu transportija P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeerib klaritromütsiini Pgp. Kui klaritromütsiini manustatakse koos digoksiiniga, võib Pgp inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia digoksiini ekspositsiooni suurenemiseni. Turuletulekujärgse järelevalve käigus on samuti teatatud suurenenud digoksiini kontsentratsioonidest seerumis samaaegselt klaritromütsiini ja digoksiini saavatel patsientidel. Mõnedel patsientidel on avaldunud digoksiini toksilisuse kliinilised nähud, sh potentsiaalselt surmaga lõppevad arütmiaid. Samal ajal kui patsiendid saavad samaaegselt digoksiini ja klaritromütsiini, peab jälgima digoksiini kontsentratsioone seerumis.

Zidovudiin

Klaritromütsiini tablettide ja zidovudiini samaaegne suukaudne manustamine HIV-infitseeritud täiskasvanud patsientidele võib põhjustada zidovudiini tasakaalukontsentratsioonide vähenemist. Kuna näib, et klaritromütsiini segab samaaegselt suukaudselt manustatud zidovudiini imendumist, on seda koostoimet võimalik peaaegu täielikult vältida, jättes igakordse ravimite manustamise vahele 4-tunnise intervalli. See koostoime ei näi ilmnevat pediaatrilistel HIV-infitseeritud patsientidel, kes võtavad klaritromütsiini suspensiooni koos zidovudiini või dieoksüinosiiniga. See koostoime ei ole tõenäoline, kui klaritromütsiini manustatakse intravenoossel infusioonil.

Fenütoiin ja valproaat

On esinenud spontaanseid või avaldatud teateid koostoimetest CYP3A inhibiitorite, sh klaritromütsiini ja ravimite vahel, mis teadaolevalt ei metaboliseeru CYP3A kaudu (nt fenütoiin ja valproaat). Nende ravimite puhul on soovitatav määrata nende seerumi taset, kui neid manustatakse samaaegselt klaritromütsiini. Teatatud on suurenenud kontsentratsioonidest.

Kahesuunalised ravimite koostoimed

Atasanaviir

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

Kaltsiumikanali blokaatorid

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

Itrakonasool

Klaritromütsiini ja itrakonasooli on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, mis viib kahesuunalisele ravimite koostoimele. Klaritromütsiini 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.

Sakvinaaviir

Klaritromütsiini ja sakvinaaviiri on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, esineb tõendeid kahesuunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja sakvinaaviiri (pehmed želatiinkapslid, 1200 mg kolm korda ööpäevas) samaaegne manustamine 12 tervele vabatahtlikule põhjustas vastavalt 177% ja 187% kõrgemad tasakaaluseisundi AUC ja C_{max} väärtused

kui 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. Kui sakvinaviiri manustatakse koos ritonaviiriga, peab arvestama ritonaviiri võimaliku toimega klaritromütsiinile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klaritromütsiini kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Hiirtel, rottidel, küülikutel ja ahvidel läbi viidud uuringute tulemuste põhjal ei saa välistada kõrvaltoimeid embrüofetaalsele arengule. Seetõttu ei ole ravimit soovitatav kasutada raseduse ajal ilma hoolika kasu-riski suhte kaalumiseteta.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele puuduvad andmed. Enne kui patsient juhib autot või käsitseb masinaid, tuleb arvestada võimaliku peapöörituse, segasuse ja düsorienteeritusega, mis võivad tekkida ravimi kasutamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, mis on seotud klaritromütsiiniraviga nii täiskasvanute kui laste populatsioonis, on kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja maitsetundlikkuse muutused. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerge tugevusega ja on kooskõlas makroliidantibootikumide teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8 alalõik b).

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

b. Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

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

Kõrvaltoimed, mille puhul peeti vähemalt võimalikuks põhjuslikku seost klaritromütsiiniga, on esitatud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele järgmise kokkuleppe alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (turuletulekujärgse kogemuse ajal teatatud kõrvaltoimed; esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on esitatud igas esinemissageduse rühmas vastavalt tõsiduse vähenemisele, kui tõsidust oli võimalik hinnata.

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

Infektsioonid ja infestatsioonid			Tselluliit ¹ , kandidiaas, gastroenteriit ² , infektsioon ³ , vaginaalne infektsioon	Pseudomembranoosne koliit, erüsiipel
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, neutropeenia ⁴ , trombotsüteemia ³ , eosinofiilia ⁴	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired ⁵			Anafülaktoidne reaktsioon ¹ , ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon, angioödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isutus, söögiisu vähenemine	
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus, närvilisus ³ , nutmine ³	Psühhootiline häire, segasusseisund, depersonalisatsioon, depressioon, desorientatsioon, hallutsinatsioon, ebatavalised unenäod, mania
Närvisüsteemi häired		Düsgeusia, peavalu, maitsetundlikkuse muutused	Teadvuskadu ¹ , düskineesia ¹ , pearinglus, unisus ⁷ , treemor	Krambid, ageusia, parosmia, anosmia, paresteesia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus, kuulmiskahjustus, tinnitus	Kurtus
Südame häired			Südameseiskus ¹ , kodade fibrillatsioon ¹ , QT pikenemine elektrokardiogrammil ⁸ , ekstrasüstolid ¹ , palpitatsioonid	<i>Torsades de pointes</i> ⁸ , ventrikulaarne tahhükardia ⁸
Vaskulaarsed häired		Vasodilatatsioon ¹		Hemorraagia ⁹
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma ¹ , ninaverejooks ² , kopsuemboolia ¹	
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus ¹⁰ , oksendamine, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu	Ösofagiit ¹ , gastroösofageaalne refluksahaigus ² , gastriit, proktalgia ² , stomatiit, glossiit, kõhupuhitus ⁴ , kõhukinnisus, suukuivus, röhitsused, flatulents	Äge pankreatiit, keele värvuse muutus, hammaste värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired		Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	Kolestaas ⁴ , hepatiit ⁴ ,alaniin aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaat aminotransferaasi sisalduse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi	Maksapuudulikkus ¹¹ , hepatotsellulaarne ikterus

			sisalduse suurenemine ⁴	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, liighigistamine	Bulloosne dermatiit ¹ , kihelus, urtikaaria, makulo-papulaarne lööve ³	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁵ , toksiline epidermiaalne nekrolüüs ⁵ , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimlööve (DRESS), akne
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Lihasspasmid ³ , lihas-skeleti jäikus ¹ , müalgia ²	Rabdomüolüüs ^{2,12} , müopaatia
Neerude ja kuseteede häired			Kreatiniini sisalduse suurenemine veres ¹ , uurea sisalduse suurenemine veres ¹	Neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Flebiit süstekohal ¹	Valu süstekohal ¹ , põletik süstekohal ¹	Halb enesetunne ⁴ , püreeksia ³ , asteenia, valu rinnus ⁴ , külmavärinad ⁴ , kurnatus ⁴	
Uuringud			Albumiin-globuliini suhte kõrvalekalded ¹ , alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres ⁴ , laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres ⁴	INR suurenemine ⁹ , protrombiiniaja pikenemine ⁹ , uriini värvuse muutused

¹ Kõrvaltoimetest teatati ainult süstelahuse pulbri ravimvormi puhul

² Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide ravimvormi puhul

³ Kõrvaltoimetest teatati ainult suukaudse suspensiooni graanulite ravimvormi puhul

⁴ Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet kiiresti vabastavate tablettide ravimvormi puhul

^{5,8,10,11} Vt lõik a)

^{7,9,12} Vt lõik c)

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

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

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

d. Lapsed

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

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

e. Teised patsientide erirühmad

Langenud immuunsusega patsiendid

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

Täiskasvanud patsientidel, keda raviti klaritromütsiini ööpäevase annusega 1000 mg või 2000 mg, olid kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed: iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse häired, kõhuvalu, kõhulahtisus, lööve, kõhupuhitus, peavalu, kõhukinnisus, kuulmishäired, seerumi glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaasi (SGOT) ja seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaasi (SGPT) tõus. Vähesel määral esines lisaks düspnoed, kuulmishäireid ja suukuivust. Esinemissagedused olid võrreldavad patsientidel, keda raviti 1000 mg või 2000 mg annustega, kuid need suurenesid ligikaudu 3 kuni 4 korda patsientidel, kelle ööpäevane klaritromütsiini koguannus oli 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 umbes 2%...3% neist patsientidest, kes said 1000 mg või 2000 mg klaritromütsiini ööpäevas, tõsise kõrvalekaldega tõusnud ASAT ja ALAT väärtused ja ebanormaalselt madalad leukotsüütide ja trombotsüütide väärtused. Väiksemal osal patsientidest neis kahes annuserühmas olid tõusnud ka vere urea lämmastiku tasemed. Patsientidel, kelle ööpäevane annus oli 4000 mg, täheldati veidi suuremat väärtuste kõrvalekallete esinemissagedust kõigi parameetrite, välja arvatud valgete vereliblede arvu suhtes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teated näitavad, et klaritromütsiini suurte koguste sissevõtmisel võib oodata gastrointestinaalseid sümptomeid. Üks patsient, kelle anamneesis esines bipolaarne meeleoluhäire, võttis sisse kaheksa grammi klaritromütsiini, mille tulemusel tekkisid vaimsed häired, paranoiline käitumine, hüpokaleemia ja hüpokseemia.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, makroliidid

ATC-kood: J01FA09

Klaritromütsiin on poolsünteesiline erütromütsiin A derivaat.

Mikrobioloogia

Klaritromütsiini antibakteriaalne toime põhineb seandumisel tundlike bakterite 50S ribosomaalsete alaühikutega ning valgusünteesi inhibeerimisel.

In vitro tingimustes on klaritromütsiin näidanud suurepärast toimet nii bakterite standardtüvede kui ka kliiniliste isolaatide suhtes. Klaritromütsiinil on tugev toime väga erinevatesse aeroobsetesse ja anaeroobsetesse Gram-positiivsetesse ja Gram-negatiivsetesse mikroorganismidesse. Üldiselt on klaritromütsiini minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (MIC) kaks korda madalamad kui erütromütsiinil.

Klaritromütsiini esmasel maksapassaažil tekkiv metaboliit 14-hüdroksüklaritromütsiin omab samuti antibakteriaalset aktiivsust. Selle metaboliidi MIC on enamike mikroorganismide suhtes sama suur või 2 korda suurem kui klaritromütsiini oma, kuid *H. influenzae* suhtes on 14-hüdroksüklaritromütsiin 2 korda aktiivsem.

In vitro andmed näitavad, et *Enterobacteriaceae*, *pseudomonas* liigid ja teised Gram-negatiivsed bakterid, mis ei fermenteeri laktoosi, ei ole klaritromütsiinile tundlikud.

Tundlikkuse piirid (*breakpoints*)

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

Tundlikkuse piirid (MIC, µg/ml)		
Mikroorganism	Tundlik (≤)	Resistentne (>)
<i>Streptococcus</i> liigid	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Staphylococcus</i> liigid	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus</i> liigid	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

Klaritromütsiini kasutatakse *H. pylori* eradikatsiooniks; minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC) on ≤0,25 µg/ml, mille on kehtestanud tundlikkuse piirina Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituut (CLSI).

104 patsiendil isoleeriti ravieelselt võetud kultuuridest *H. pylori* ning määrati klaritromütsiini ravieelsed MIC-d. Neist neljal patsiendil esines resistentse tüvega bakter, kahel patsiendil oli mõeldukalt tundliku tüvega patogeen ning 98 patsienti olid infitseeritud tundlike tüvedega.

Ravim on bakteritsiidne *Helicobacter pylori* suhtes; see klaritromütsiini toime on tugevam neutraalse pH korral võrreldes happelise pH-ga keskkonnaga.

On tõestatud, et klaritromütsiinil on toime enamikule järgnevatest mikroorganismide tüvedest nii *in vitro* kui ka kliiniliste infektsioonide puhul nagu kirjeldatud lõigus 4.1:

Aeroobsed Gram-positiivsed bakterid: *Staphylococcus aureus* (metitsilliintundlik), *Streptococcus pyogenes* (A-rühma beetahemolüütilised streptokokid), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*.

Aeroobsed Gram-negatiivsed bakterid: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

Teised mikroorganismid: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae (TWAR)*.

Mükobakterid: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex (MAC)*, mis hõlmab: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Klaritromütsiin toimib bakteritsiidsetel veel mitmetesse bakteritüvedesse. Nende mikroorganismide hulka kuuluvad: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*,

Streptococcus agalactiae, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* ja *Campylobacter* liigid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Toimeainet modifitseeritult vabastavate klaritromütsiini tablettide farmakokineetikat on uuritud täiskasvanud vabatahtlikel võrdluses 250 mg ja 500 mg toimeainet kiiresti vabastavate klaritromütsiini tablettidega. Võrdsete ööpäevaste annuste manustamisel oli toimeaine imenduv osa ekvivalentne. Absoluutne biosaadavus on umbes 50%. Kumulatsioon oli vähene ja korduva manustamise korral metaboolne jaotumine ei muutu. Arvestades erinevate ravimvormide ekvivalentset imendumist, on järgnevad *in vitro* ja *in vivo* andmed kohaldatavad ka toimeainet modifitseeritult vabastavatele tablettidele.

Jaotumine, biotransformatsioon, eritumine

In vitro: *in vitro* uuringute andmete alusel on kindlaks tehtud, et kontsentratsioonivahemikus 0,45...4,5 µg/ml seondub klaritromütsiin plasmavalkudega 70% ulatuses. Seondumise vähenemine kuni 41%-le kontsentratsiooni 45,0 µg/ml juures viitas sellele, et seondumiskohad võivad küllastuda, kuid seda esines ainult kontsentratsioonidel, mis ületasid mitmekordselt ravimi terapeutilise kontsentratsiooni.

In vivo: loomkatsete tulemused näitavad, et kõigis kudedes, välja arvatud närvikude, ületas klaritromütsiini kontsentratsioon mitmekordselt veres tsirkuleeriva ravimi kontsentratsiooni. Kõrgeim kontsentratsioon mõõdeti tavaliselt maksa- ja kopsukoos, kus kontsentratsioonid koes ja plasmas erinesid 10...20 korda.

Terved katsealused: Klaritromütsiini farmakokineetika on mittelineaarne. Võttes täiskõhuga 500 mg klaritromütsiini toimeainet modifitseeritult vabastavas ravimvormis ööpäevas, saavutatakse püsivalt kõrge klaritromütsiini ja tema metaboliidi 14-hüdroksüklaritromütsiini plasmakontsentratsioon, vastavalt 1,3 ja 0,48 µg/ml. Klaritromütsiini ja tema metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusajad on vastavalt 5,3 ja 7,7 tundi. Annuse tõstmisel 1000 mg-ni ööpäevas olid püsikontsentratsioonid vastavalt 2,4 µg/ml ja 0,67 µg/ml. Klaritromütsiini ja tema metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusajad 1000 mg annuse juures on vastavalt 5,8 ja 8,9 tundi. Suuremate annuste manustamisel on nii klaritromütsiini kui 14-hüdroksüklaritromütsiini poolväärtusajad pikenenud. See klaritromütsiini mittelineaarne farmakokineetiline käitumine.

Uriiniga eritub ligikaudu 40% klaritromütsiini annusest. Ligikaudu 30% klaritromütsiini annusest leitakse väljaheitest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes olid kõrvaltoimed seotud annuse suuruse ja ravikuuri pikkusega. Kõigil katseloomaliikidel oli kõrvaltoimete kujunemisel peamine märklaudorgan maks, mille kahjustused kujunesid koertel ja ahvidel 14 päeva jooksul. Süsteemseid toimeid täheldati vaid maksimaalsetest soovitatud kliinilistest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Reas *in vitro* ja *in vivo* uuringutes klaritromütsiini mutageenset toimet ei täheldatud.

Fertiilsus- ja reproduktiivsusuuringutes rottidel kõrvaltoimeid ei täheldatud. Teratogeensusuuringutes rottidel (Wistar (p.o.) ja Sprague-Dawley (p.o. ja i.v.)), Uus-Meremaa valgetel küülikutel ja makaakidel ei täheldatud klaritromütsiini teratogeense toime olemasolu. Siiski, mõnedel (6%) Sprague-Dawley rottidel esinesid kardiovaskulaarsed anomaaliad, põhjustatuna geneetiliste muutuste spontaanselt ekspresseeritud. 2 uuringus hiirtel esines erineva (3...30%) sagedusega suulaelõhesid ja ahvidel on kirjeldatud spontaansid aborte, kuid seda ainult annuste korral, mis olid selgelt toksilised ka emasloomale.

Muid toksikoloogilisi toimeid, mis võiksid inimestel kasutatavaid raviannuseid arvestades olulised olla, ei ole kirjeldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Veevaba sidrunhape

Naatriumalginaat

Naatriumkaltsiumalginaat

Laktoos

Povidoon K30

Talk

Steariinhape

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Metüülhüdrosüpropüütselluloos 6cps

Polüetüleenglükool 400

Polüetüleenglükool 8000

Titaandioksiid

kinoliinkollane (e104 alumiiniumlakk)

Sorbhape

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida blisterpakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klacid SR 500 mg on saadaval 5 või 7 tabletiga blisterpakendis. PVC/PCdC-st blisterpakendid on kaetud 20-mikronilise alumiiniumfooliumiga ning pakendatud koos infolehega kartongkarpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BGP Products SIA

Mūkusalas 101

Rīga, LV 1004

Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

268999

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015