

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clarithromycin ratiopharm 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Clarithromycin ratiopharm 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Clarithromycin ratiopharm 250 mg: Jokainen tabletti sisältää 250 mg klaritromysiiniä.

Clarithromycin ratiopharm 500 mg: Jokainen tabletti sisältää 500 mg klaritromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Clarithromycin ratiopharm 250 mg tabletit sisältävät 0,30 mg tartratsiinialumiinilakkaa (E 102) sekä 0,008 mg alluranpunaista alumiinilakkaa (E 129).

Clarithromycin ratiopharm 500 mg tabletit sisältävät 14 mg tartratsiinialumiinilakkaa (E 102) sekä 0,001 mg alluranpunaista alumiinilakkaa (E 129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Clarithromycin ratiopharm 250 mg tabletit:

Keltainen, pitkulainen ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty "93" ja toiselle puolelle "7157". Tabletin pituus on 17 mm, leveys 8 mm ja paksuus 5-6 mm.

Clarithromycin ratiopharm 500 mg tabletit:

Vaaleankeltainen, pitkulainen ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty "93" ja toiselle puolelle "7158". Tabletin pituus on 22 mm, leveys 11 mm ja paksuus 6-7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klaritromysiini on tarkoitettu seuraavien klaritromysiinille herkkien mikrobien aiheuttamien infektioiden hoitoon:

- bakteerien aiheuttamat faryngiitit
- akuutit, bakteerien aiheuttamat sinuiitit (asianmukaisesti diagnosoidut)
- akuutti kroonisen bronkiitin paheneminen
- avohoitopneumonia
- lievät ja keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot.

Sopivaan bakteerilääkitykseen ja mahahaavalääkkeeseen yhdistettynä klaritromysiini soveltuu *H. pylori*n häätöön potilailla, joilla on *H. pylori*in liittyvä mahahaava. Ks. kohta 4.2.

Antibiottihoitoa valittaessa paikallinen resistenssitilanne ja viralliset mikrobilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat kansalliset suositukset on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Klaritromysiinin annostus riippuu potilaan kliinisestä tilasta, joten lääkärin on määritettävä sopiva annos tapauskohtaisesti.

Clarithromycin ratiopharm tabletteja on olemassa kahtena eri vahvuutena: 250 mg ja 500 mg.

Annostus

Aikuiset ja nuoret potilaat

Suositusannos on 250 mg kahdesti vuorokaudessa.

Vaikeiden infektioiden hoidossa annosta voidaan suurentaa 500 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Klaritromysiinitabletit eivät sovi vähemmän kuin 30 kg painavien, alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon. Näiden potilaiden hoitoa varten on olemassa heille paremmin sopivia lääkemuotoja.

lääkkäät potilaat

Annostus on sama kuin nuoremmille aikuisille.

Helicobacter pylorin häätöhoito aikuisilla

H. pylorin aiheuttamien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoidossa klaritromysiiniä voidaan antaa annoksella 500 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä toiseen, tilanteeseen sopivaan antibioottiin, sekä protonipumpun estäjään. Hoitoa jatketaan 7-14 vuorokauden ajan ja hoidossa on huomioitava yleiset *H. pylorin* häätöön liittyvät hoitosuositukset.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos munuaisten vajaatoimintaa sairastavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, on klaritromysiiniannosta vähennettävä puoleen, eli potilaalle on annettava 250 mg kerran vuorokaudessa tai vaikeiden infektioiden osalta 250 mg kahdesti vuorokaudessa. Näillä potilailla hoitoa ei saa jatkaa yli 14 päivää.

Maksan vajaatoiminta

Varovaisuuteen on syytä, annettaessa Clarithromycin ratiopharmipotilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

Klaritromysiinihoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä tilasta, ja lääkärin on määritettävä sopiva hoidon kesto tapauskohtaisesti.

Tavallisesti hoito kestää 6-14 vuorokautta.

Antotapa

Clarithromycin ratiopharm tabletit voi ottaa ruokailuajoista ja juomista riippumatta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Clarithromycin ratiopharm tablettien käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (eli klaritromysiinille), jollekin toiselle makrolidiantibiootille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiinin samanaikainen käyttö seuraavien lääkeaineiden kanssa on vasta-aiheista, sillä yhteiskäyttö voi johtaa QT-ajan pitenemiseen ja sydämen rytmihäiriöihin (mukaan lukien kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia; ks. kohta 4.5):
astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, terfenadiini.

Samanaikainen tikagrelorin tai ranolatsiinin käyttö on vasta-aiheista.

Klaritromysiinin ja ergotamiinin tai dihydroergotamiinin samanaikainen käyttö on myös vasta-aiheista, sillä samanaikainen käyttö voi johtaa ergotalkaloidien aiheuttamiin toksisuuksiin.

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt QT-ajan pidentymistä (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen) tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa, jotka metaboloituvat suuressa määrin CYP3A4:n välityksellä (lovastatiinin tai simvastatiini), sillä tämä suurentaa myopatian (ja myös rabdomyolyyysin) riskiä (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on hypokalemia (aiheuttaa riskin QT-ajan pidentymiselle).

Klaritromysiiniä ei saa määrätä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja samanaikainen munuaisten vajaatoiminta.

Muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien tavoin klaritromysiiniä ei saa antaa kolkisiinia käyttäville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaana oleville naisille lääkäri saa määrätä klaritromysiiniä vasta huolellisen hoidon hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen. Tämä koskee etenkin ensimmäistä raskauskolmannelta (ks. kohta 4.6).

Varovaisuuteen on syytä määrättäessä klaritromysiiniä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Klaritromysiini erittyy pääosin maksan kautta. Näin ollen tämän antibiootin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Varovaisuuteen on myös syytä määrättäessä tätä lääkettä kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8) on ilmoitettu. Joillakin näistä potilaista oli mahdollisesti jokin maksasairaus jo entuudestaan, tai he käyttivät muita maksatoksisia valmisteita. Potilaita on kehoitettava lopettamaan klaritromysiinihoitonsa ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heille kehittyy maksasairauden merkkejä ja oireita, kuten ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aristusta.

Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu lähes kaikkien mikrobilääkkeiden (myös makrolidien) käytön yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. *Clostridium difficile*-mikrobin aiheuttamaa ripulia on raportoitu liittyneen lähes kaikkien antibioottien (myös klaritromysiinin) käyttöön, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista hengenvaaralliseen koliittiin. Antibioottien käyttö muuttaa paksusuolen normaaliflooraa, mikä puolestaan voi johtaa *C. difficile* liikakasvuun. *C. difficile* aiheuttaman ripulin mahdollisuus on aina huomioitava potilailla, joilla ilmenee ripulia antibiootihoidon yhteydessä tai sen jälkeen. Ripulipotilaalta on otettava tarkka anamneesi, sillä *C. difficile* aiheuttamaa ripulia on raportoitu ilmenneen jopa yli kaksi kuukautta antibiootihoidon jälkeen. Täten klaritromysiinihoidon keskeyttämistä on aina (riippumatta lääkkeen käyttöaiheesta) harkittava ripulin ilmetessä. Ripulin ilmetessä aiheuttajamikrobi on määritettävä ja tilanteeseen sopiva hoito aloitettava. Suolistoliikkeitä estävien lääkkeiden käyttöä on vältettävä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kolkisiinimyrkytystapauksia, kun klaritromysiiniä ja kolkisiinia on käytetty samanaikaisesti. Näitä tapauksia on ilmennyt etenkin iäkkäillä potilailla ja/tai potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Jotkin näistä tapauksista johtivat potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.5). Kolkisiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas samanaikaisesti käyttää klaritromysiiniä ja triatsolobentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia tai midatsolaamia (ks. kohta 4.5).

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä klaritromysiiniä yhdessä muiden ototoksisten lääkkeiden (etenkin aminoglykosidien) kanssa. Potilaan tasapainoa ja kuuloa on seurattava sekä hoidon aikana että sen jälkeen.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Hoidoissa makrolideilla, klaritromysiini mukaan lukien, on havaittu sydämen repolarisaation ja QT-ajan pitenemistä, joka aiheuttaa sydämen rytmihäiriön ja kääntyvien kärkien kammiotakykardian kehittymisen riskin (ks. kohta 4.8). Koska kammiorytmihäiriöiden (kääntyvien kärkien kammiotakykardia mukaan lukien) riski voi tämän vuoksi olla tavallista suurempi seuraavissa tilanteissa, klaritromysiiniä tulee käyttää varoen seuraavanlaisilla potilailla:

- potilaat, joilla on sepelvaltimotauti, vakava sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriötä tai kliinisesti merkityksellinen bradykardia
- potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, kuten hypomagnesemia. Klaritromysiiniä ei saa antaa hypokalemiapotilaille (ks. kohta 4.3)
- potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joihin liittyy QT-ajan pidentymistä (ks. kohta 4.5).
- Klaritromysiinin ja astemitsolin, sisapridin, pimotsidin ja terfenadiinin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Klaritromysiiniä ei saa käyttää potilailla, joilla on synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen pitkä QT -oireyhtymä tai joilla on ollut kammiorytmihäiriöitä (ks. kohta 4.3).

Epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu makrolidien aiheuttamien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä, on saatu vaihtelevia tuloksia. Joissakin havainnointitutkimuksissa on havaittu harvinaista lyhytaikaista rytmihäiriön, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarisen kuolleisuuden riskiä, joka liittyy makrolideihin, klaritromysiini mukaan lukien. Näitä havaintoja tulee punnita suhteessa hoidon etuihin, kun klaritromysiiniä määrätään.

Keuhkokuume:

Streptococcus pneumoniae -kannoissa esiintyy resistenssiä makrolideille, joten aiheuttajamikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää, jos klaritromysiiniä määrätään avohoitokeuhkokuumeen hoitoon. Sairaalakeuhkokuumetta hoidettaessa klaritromysiiniä on käytettävä yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

Lievät ja keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot:

Nämä infektiot ovat useimmiten *Staphylococcus aureus* - tai *Streptococcus pyogenes* -mikrobien aiheuttamia. Molemmat nämä bakteerit saattavat olla resistenttejä makrolideille, joten aiheuttajamikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää. Jos beetalaktaamiantibiootteja ei voida käyttää (esim. allergian vuoksi), ensisijainen hoitovaihtoehto saattaa olla jokin muu antibiootti, esim. klindamysiini. Makrolidien käyttöä pidetään nykyään aiheellisena vain joidenkin iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa, kuten esim. *Corynebacterium minutissimum* -mikrobin aiheuttamissa infektioissa, aknen ja ruusun hoidossa, sekä tilanteissa, joissa penisilliiniä ei voida käyttää.

Vakavien akuuttien yliherkkyyksireaktioiden, kuten anafylaksin, vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten (kuten akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin), yhteydessä klaritromysiinihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava kiireellisesti.

Klaritromysiinin käytössä on syytä varovaisuuteen, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit):

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä määrätään yhdessä muiden statiinien kanssa. Rabdomyolyysiä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta. Tilanteissa, joissa klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin on harkittava sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini; ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini:

Klaritromysiinin samanaikainen käyttö tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden (kuten sulfonyyliureoiden) ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkittävää hypoglykemiaa. Huolelliseen glukoositasapainon seurantaan on näin ollen syytä (ks. kohta 4.5).

Peroraaliset antikoagulantit:

Klaritromysiinin ja varfariinin samanaikaiseen käyttöön liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvojen (International Normalized Ratio) merkitsevän suurenemisen ja protrombiiniajan merkitsevän pitenemisen riski (ks. kohta 4.5). INR-arvoja ja protrombiiniaikaa tulee seurata tiheästi, jos potilas käyttää klaritromysiiniä ja peroraalisia antikoagulantteja samanaikaisesti.

H. pylori-infektion hoitoon käytettävien antibioottien (kuten klaritromysiinin) käyttöön liittyy lääkkeille resistenttien kantojen muodostumisen riski.

Klaritromysiinin, kuten muidenkin antibioottien pitkäaikainen käyttö voi johtaa resistenttien bakteerien ja sienten kasvuun. Superinfektion ilmetessä on ryhdyttävä tilanteen vaatimaan hoitoon.

Ristiresistenssin mahdollisuus klaritromysiinin ja muiden makrolidien sekä linkomysiinin ja klindamysiinin välillä on huomioitava.

Tartratsiinalumiinilakka ja alluranpunainen alumiinilakka

Tämä lääkevalmiste sisältää tartratsiinalumiinilakkaa (E 102) sekä alluranpunaista alumiinilakkaa (E 129), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkkeiden käyttö on ehdottoman vasta-aiheista lääkkeiden vaikeiden yhteisvaikutusten riskin vuoksi:

Sisapridi, pimotsidi, astemitsoli ja terfenadiini

Sisapridipitoisuuksien on ilmoitettu nousseen tapauksissa, joissa klaritromysiiniä ja sisapridia oli käytetty samanaikaisesti. Tällainen pitoisuuden nousu voi johtaa QT-ajan pitenemiseen ja sydämen rytmihäiriöihin (kuten kammiotakykardiaan, kammiovärinään ja kääntyvien kärkien takykardiaan). Samankaltaisia reaktioita on havaittu myös klaritromysiiniä ja pimotsidia yhtä aikaa käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.3).

Makrolidien on raportoitu vaikuttaneen terfenadiinin metaboliaan ja sitä kautta johtaneen terfenadiinipitoisuuksien nousuun seerumissa. Tähän ilmiöön on joskus liittynyt sydämen rytmihäiriöitä, kuten QT-ajan pitenemistä, kammiotakykardiaa, kammiovärinää ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.3). Yhdessä tutkimuksessa, johon osallistui 14 tervettä vapaaehtoista koehenkilöä, klaritromysiinin ja terfenadiinin samanaikainen anto suurensi

terfenadiinin happaman metaboliitin pitoisuutta seerumissa 2-3 -kertaiseksi ja pidensi QT-aikaa. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti havaittavaa vaikutusta. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu myös astemitsolin ja muiden makrolidien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Ergotamiini/dihydroergotamiini

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatujen raporttien perusteella klaritromysiinin ja ergotamiinin tai dihydroergotamiinin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt akuuttia ergotismia, jonka oireita ovat vasospasmit sekä ääreisosien ja muiden kudosten (mm. keskushermoston) iskemia. Klaritromysiinin ja tällaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Klaritromysiinin samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), sillä nämä statiinit metaboloituvat laajalti CYP3A4-entsyymien välityksellä ja samanaikainen klaritromysiinihoito nostaa näiden lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa. Tämä puolestaan suurentaa myopatian (myös rabdomyolyyysin) riskiä. Rabdomyolyyysiä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Jos klaritromysiinin käyttöä ei voida välttää, tulee lovastatiini- tai simvastatiinihoito keskeyttää klaritromysiinihoidon ajaksi.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä klaritromysiiniä statiinien kanssa. Tilanteissa, joissa klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määrämistä. Näissä tilanteissa tulisi harkita sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini). Potilaita tulee seurata myopatian oireiden ja merkkien varalta.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset klaritromysiiniin

CYP3A-entsyymiä indusoivat aineet (kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) voivat lisätä klaritromysiinin metaboliaa, jolloin klaritromysiinipitoisuudet voivat laskea sub-terapeuttiselle tasolle ja hoidon teho voi heikentyä. CYP3A-entsyymiä indusoivien aineiden pitoisuuksia plasmassa on ehkä myös seurattava, sillä ne voivat nousta, kun klaritromysiini estää CYP3A:n toimintaa (ks. myös käytössä olevan CYP3A4:n estäjän valmisteyhteenvedo). Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti rifabutiinipitoisuuden nousuun ja klaritromysiinipitoisuuden laskuun seerumissa sekä uveiittiriskin suurenemiseen.

Seuraavien lääkkeiden tiedetään tai epäillään vaikuttavan klaritromysiinipitoisuuteen veressä. Klaritromysiiniannostuksen muuttaminen tai vaihtoehtoisten hoitomuotojen harkitseminen voi olla tarpeen.

Efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

Voimakkaat CYP450-entsyymien induktorit, kuten efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini voivat nopeuttaa klaritromysiinin metaboliaa ja siten pienentää sen pitoisuutta plasmassa, mutta toisaalta mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuudet nousevat. Klaritromysiinin ja 14-OH-klaritromysiinin mikrobiologisissa vaikutuksissa eri bakteereihin on kuitenkin eroja, joten klaritromysiinin ja entsyymi-induktorien samanaikainen anto voi heikentää tavoiteltua hoitovaikutusta.

Etraviriini

Etraviriini vähensi altistumista klaritromysiinille, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus nousi. Koska 14-OH-klaritromysiinillä on pienempi aktiveetti *Mycobacterium avium* -kompleksin (MAC) suhteen, voi kokonaisaktiveetti tämän patogeenin suhteen olla muuttunut. Siksi MAC:in hoidossa pitäisi harkita vaihtoehtoista hoitoa klaritromysiinille.

Flukonatsoli

Kun 21 terveelle vapaaehtoiselle koehenkilölle annettiin samanaikaisesti flukonatsolia (200 mg/vrk) ja klaritromysiiniä (500 mg x 2), klaritromysiinin *vakaan tilan* minimipitoisuuden (C_{min}) keskiarvo suureni 33 % ja AUC-arvo 18 %. Lääkkeen aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, vakaan tilan pitoisuudet eivät muuttuneet merkitsevästi flukonatsolin samanaikaisen annon yhteydessä. Klaritromysiiniannosta ei täten tarvitse muuttaa.

Ritonaviiri

Farmakokineettinen tutkimus osoitti ritonaviirin (200 mg kahdeksan tunnin välein) ja klaritromysiinin (500 mg kahdentoista tunnin välein) samanaikaisen käytön estävän klaritromysiinin metaboliaa huomattavasti. Ritonaviirin samanaikainen käyttö suurensi klaritromysiinin C_{max} -arvoja 31 %, C_{min} -arvoja 182 % ja AUC-arvoja 77 %. 14-OH-klaritromysiinin muodostuminen estyi käytännössä täysin. Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, annosmuutokset eivät todennäköisesti ole tarpeen normaalin munuaistoiminnan omaavien potilaiden osalta. Jos potilaalla sen sijaan on munuaisten vajaatoiminta, on seuraavia annosmuutoksia syytä harkita:

- Kreatiniinipuhdistuma 30 - 60 ml/min: klaritromysiiniannosta on pienennettävä 50 %.
- Kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min: klaritromysiiniannosta on pienennettävä 75 %.

Yli 1 g:n klaritromysiiniannoksia vuorokaudessa ei saa käyttää samanaikaisesti ritonaviirihoidon kanssa.

Annoksen muuttamista samaan, edellä mainittuun tapaan on harkittava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiria käytetään muiden HIV-proteaaasin estäjien (kuten atansaviirin tai sakinaviirin) farmakokinetiikan tehosteaineena (ks. kohta "Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset").

Klaritromysiiniin vaikutukset muihin lääkkeisiin

CYP3A:han perustuvat yhteisvaikutukset

Klaritromysiinin tiedetään estävän CYP3A:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti jonkin pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvan lääkkeen kanssa, kyseisen lääkkeen pitoisuudet voivat nousta, mikä puolestaan voi voimistaa tai pidentää sekä kyseisen lääkkeen hoitovaikutusta että sen haittavaikutuksia. Klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A:n substraateiksi tiedettyjä lääkkeitä, etenkin, jos CYP3A:n substraattina toimivan lääkeaineen turvallinen pitoisuusalue on kapea (esim. karbamatsepiini) ja/tai se metaboloituu suuressa määrin juuri tämän entsyymin vaikutuksesta.

Annostusmuutoksia voidaan harkita, ja pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa tulee mahdollisuuksien mukaan seurata tarkoin, jos potilas saa samanaikaista klaritromysiinihoitoa.

Seuraavien lääkkeiden tai lääkeryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymin kautta: alpratsolaami, astemitsoli, karbamatsepiini, silostatsoli, sisapridi, siklosporiini, disopyramidi, ergotalkaloidit, lovastatiini, metyyliprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini; ks. kohta 4.4), epätyypilliset antipsykootit (esim. ketiapiini), pimotsidi, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, simvastatiini, takrolimuusi, terfenadiini, triatsolaami ja vinblastiini. Tämä lista ei kuitenkaan ole täydellinen. Läkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta, ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

Rytmihäiriölääkkeet

Kääntyvien kärkien takykardiaa on raportoitu markkinoille tulon jälkeisen klaritromysiinin ja kinidiinin tai disopyramidin samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaan EKG:tä on seurattava QTc-ajan pitenemisen varalta, jos hän saa klaritromysiiniä samanaikaisesti em. lääkkeiden kanssa.

Kinidiini- ja disopyramidipitoisuuksia seerumissa on seurattava samanaikaisen klaritromysiinihoidon aikana.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu hypoglykemia-tilanteita, joissa klaritromysiiniä on käytetty yhdessä disopyramidin kanssa. Tästä johtuen veren sokeriarvoja tulee seurata klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisen käytön aikana.

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini

Käytettäessä tiettyjä diabeteslääkkeitä, kuten nateglinidia ja repaglinidia, klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymin esto saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Omepratsoli

Klaritromysiiniä (500 mg kahdeksan tunnin välein) annettiin terveille aikuisille koehenkilöille yhdessä omepratsolin kanssa (40 mg/vrk). Omepratsolin *vakaan tilan* pitoisuudet plasmassa olivat tavallista suuremmat samanaikaisen klaritromysiinikäytön yhteydessä (C_{max} suureni 30 %, AUC_{0-24} suureni 89 % ja $t_{1/2}$ puolestaan 34 %). Mahalaukun pH:n keskiarvo 24 tunnin ajalta oli 5,2 pelkkää omepratsolia käytettäessä ja 5,7, kun omepratsolia käytettiin yhdessä klaritromysiinin kanssa.

Sildenafilii, tadalafiili ja vardenafiili

Kaikki nämä fosfodiesteriinin estäjät metaboloituvat ainakin osittain CYP3A:n kautta, ja samanaikaisesti käytetty klaritromysiini voi tunnetusti estää CYP3A:n toimintaa. Klaritromysiinin samanaikainen käyttö sildenafiliin, tadalafiiliin tai vardenafiiliin kanssa lisää todennäköisesti altistusta fosfodiesteriinin estäjille. Sildenafiliin, tadalafiiliin ja vardenafiiliin annostuksen pienentämistä on harkittava, jos samanaikaisesti käytetään klaritromysiiniä.

Teofylliini, karbamatsepiini

Kliinisten tutkimustulosten mukaan teofylliinin ja karbamatsepiinin pitoisuudet veressä nousivat lievästi, mutta tilastollisesti merkitsevästi ($p \leq 0,5$), kun näitä lääkkeitä annettiin samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Annoksen pienentämistä on ehkä harkittava.

Tolterodiini

Tolterodiinin ensisijainen metaboliareitti on CYP2D6:n kautta. Osalla väestöstä ei kuitenkaan ole CYP2D6-entsyymitoimintaa, ja näillä henkilöillä kyseisen metabolian on havaittu välittyvän CYP3A:n kautta. Tässä väestöryhmässä CYP3A:n toiminnan estyminen suurentaa tolterodiinipitoisuuksia seerumissa merkitsevästi. Tolterodiiniannostusta on ehkä pienennettävä, jos ns. heikko CYP2D6 -metaboliija käyttää jotakin CYP3A:n estäjää, kuten klaritromysiiniä.

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi ja suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvo 7-kertaiseksi verrattuna normaaliin. Suun kautta annettavan midatsolaamin ja klaritromysiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos potilas saa midatsolaamia laskimoon samanaikaisesti klaritromysiinihoidon kanssa, on hänen tilaansa seurattava huolellisesti siltä varalta, että annosmuutokset olisivat tarpeen. Samat varotoimet koskevat myös muita CYP3A:n välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia ja alpratsolaamia. Jos käytössä olevan bentsodiatsepiinin metabolia ei tapahdu CYP3A:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa ovat epätodennäköisiä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lääkkeiden yhteisvaikutuksia ja keskushermostoon kohdistuneita vaikutuksia (esim. uneliaisuutta ja sekavuutta), kun klaritromysiiniä on käytetty samanaikaisesti triatsolaamin kanssa. Potilaita on aiheellista seurata keskushermostoon kohdistuvien farmakologisten vaikutusten voimistumisen varalta.

Muut lääkeaineinteraktiot

Aminoglykosidit

Varovaisuuteen on syytä, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden, etenkin aminoglykosidien, kanssa (ks. kohta 4.4).

Kolkisiini

Kolkisiini toimii sekä CYP3A:n että lääkkeitä poistavan kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin substraattina. Klaritromysiinin ja muiden makrolidien tiedetään estävän sekä CYP3A4:n että P-glykoproteiinin toimintaa. Jos klaritromysiiniä ja kolkisiinia käytetään samanaikaisesti, voi klaritromysiinin aikaansaama CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin toiminnan estyminen johtaa tavallista suurempaan kolkisiinialtistukseen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Digoksiini

Digoksiinin arvellaan olevan lääkkeitä elimistöstä poistavan P-glykoproteiinin (Pgp:n) substraatti. Klaritromysiinin tiedetään estävän P-glykoproteiinia. Jos klaritromysiiniä käytetään yhdessä digoksiinin kanssa, voi klaritromysiinin aiheuttama P-glykoproteiinin estyminen johtaa digoksiinialtistuksen lisääntymiseen. Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu suurentuneita digoksiinipitoisuuksia seerumissa potilailla, jotka ovat käyttäneet klaritromysiiniä ja digoksiinia samanaikaisesti. Joillakin potilailla on havaittu kliinisiä digoksiinimyrkytykseen viittaavia oireita, kuten mahdollisesti henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä. Digoksiinipitoisuutta seerumissa on seurattava tarkoin, jos potilas käyttää klaritromysiiniä ja digoksiinia samanaikaisesti.

Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan suun kautta samanaikaisesti tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää *vakaan tilan* tsidovudiinipitoisuutta plasmassa. Klaritromysiini näyttäisi vaikuttavan samanaikaisesti suun kautta otetun tsidovudiinin imeytymiseen, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin oton välissä aina 4 tunnin tauko. Tätä yhteisvaikutusta ei nähtävästi esiinny HIV-positiivisilla lapsipotilailla, joille annetaan suspensiomuotoista klaritromysiiniä yhdessä tsidovudiinin tai didanosinin kanssa. Tämä yhteisvaikutus on epätodennäköinen, jos klaritromysiini annetaan infuusiona laskimoon.

Fenytoiini ja valproaatti

Spontaaniin ja julkaistujen yhteisvaikutusilmoitusten mukaan CYP3A:n estäjillä (kuten klaritromysiinillä) on ilmennyt yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden ei oleteta metaboloituvan CYP3A:n kautta (esim. fenytoiini ja valproaatti). Jos tällaisia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa, on suositeltavaa seurata näiden lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa, sillä pitoisuuksien nousua on raportoitu.

Molempiin käytettyihin lääkkeisiin kohdistuvat yhteisvaikutukset

Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, ja näiden lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä on olemassa näyttöä molempiin lääkkeisiin kohdistuvista yhteisvaikutuksista. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikaisen annon on todettu kaksinkertaistaneen klaritromysiinialtistuksen ja pienentäneen altistusta 14-OH-klaritromysiinille 70 %. Samalla atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %. Klaritromysiinin suuren terapeuttisen leveyden ansiosta annoksen pienentämiseen ei kuitenkaan todennäköisesti ole tarvetta edellyttäen, että potilaan munuaistoiminta on normaali. Jos potilaalla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-60 ml/min), on klaritromysiiniannosta pienennettävä puoleen (50 %). Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min,

klaritromysiiniannosta tulee pienentää 75 % tähän soveltuvaa valmistemuotoa käyttäen. Yli 1 000 mg/vrk:n klaritromysiiniannoksia ei pidä käyttää samanaikaisesti proteaasin estäjien kanssa.

Kalsiumkanavan salpaajat

Varovaisuuteen on hypotensioriskin takia syytä, jos CYP3A4:n kautta metaboloituvia kalsiumkanavan salpaajia (esim. verapamiili, amlodipiini, diltiatseemi) ja klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen seurauksena klaritromysiinin sekä kalsiumkanavan salpaajan pitoisuudet plasmassa saattavat nousta. Klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on todettu alhaista verenpainetta, bradyarytmioita ja maitohappoasidoosia.

Itrakonatsoli

Sekä klaritromysiini että itrakonatsoli ovat CYP3A:n substraatteja ja sen estäjiä, joten molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiini voi suurentaa itrakonatsolipitoisuutta plasmassa, ja itrakonatsoli voi puolestaan suurentaa klaritromysiinipitoisuutta plasmassa. Jos potilas samanaikaisesti käyttää itrakonatsolia ja klaritromysiiniä, on hänen tilaansa seurattava tarkoin farmakologisten vaikutusten voimistumisen tai pitkittymisen merkkien ja oireiden varalta.

Sakinaviiri

Sekä klaritromysiini että sakinaviiri ovat CYP3A:n substraatteja ja sen estäjiä ja molempien lääkkeiden vaikutuksista toisiinsa on olemassa osoitukset. Kun 12 terveelle vapaaehtoiselle koehenkilölle annettiin samanaikaisesti klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja sakinaviiria (pehmeät liivatekapselit, 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa), sakinaviirin *vakaan tilan* AUC-arvo suureni 177 % ja sen enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) 187 % verrattuna pelkän sakinaviirin antoon. Klaritromysiinin AUC- ja C_{max} -arvot olivat puolestaan noin 40 % suuremmat kuin pelkkää klaritromysiiniä käytettäessä. Annosmuutoksiin ei ole tarvetta, jos näiden kahden lääkkeen kyseisiä annoksia/valmistemuotoja käytetään rajallisen ajan samanaikaisesti. Pehmeillä liivatekapseleilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä vaikutuksista, joita voi ilmetä sakinaviirin kovia liivatekapseleita käytettäessä. Yksinomaan sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä vaikutuksista, joita voi ilmetä sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon yhteydessä. Kun sakinaviiria käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, on ritonaviirinkin mahdolliset vaikutukset klaritromysiiniin huomioitava.

Klaritromysiinillä ei ole todettu yhteisvaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Klaritromysiinin turvallisuutta raskauden aikana ei tunneta. Erilaisiin hiirillä, rotilla, kaneilla ja apinoilla saatuihin tuloksiin perustuen alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Käyttöä raskauden aikana ei siten suositella ilman, että etuja punnitaan huolellisesti mahdollisia riskejä vastaan.

Imetys

Klaritromysiinin käytön turvallisuutta imeväisikäisten imetysaikana ei ole varmistettu. Klaritromysiini erittyy ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Klaritromysiinin mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Rotilla olemassa olevat rajalliset tiedot eivät anna viitteitä hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Klaritromysiiniin mahdollisista vaikutuksista autolla ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole olemassa tietoja. Näissä toimissa mahdolliset haittavaikutukset, kuten huimaus, pyörrytys, sekavuus sekä ajan- ja paikan tajun hämärtyminen, on huomioitava.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ja tavallisimmat klaritromysiiniin liittyvät haittavaikutukset sekä aikuisilla että pediatriisilla potilailla ovat vatsakivut, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja makuu- ja hajuaistimusten muutokset. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä luonteeltaan lieviä, ja ne ovat yhdenmukaisia makrolidiantibioottien tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta b).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu merkittävää eroa näiden ruoansulatuselimistöön liittyvien haittavaikutusten esiintyvyydessä sen perusteella, oliko potilaalla mykobakteeri-infektio vai ei.

b) Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetään tiedot kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen tehdyissä haittavaikutusraporteissa ilmoitetuista haittavaikutuksista seuraavien valmistemuotojen käytön yhteydessä: tavalliset lääkettä välittömästi vapauttavat tabletit, rakeet oraalisuspensiota varten, injektiokuiva-aine liuosta varten ja depottabletit.

Haittavaikutukset, joita pidettiin edes mahdollisesti klaritromysiiniin liittyvinä, on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyytensä mukaan luokiteltuina seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (markkinoille tulon jälkeen kertyneet haittavaikutustiedot, joiden osalta saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

<i>elinjärjestelmä</i>	<i>hyvin yleiset</i> $\geq 1/10$	<i>yleiset</i> $\geq 1/100$, $< 1/10$	<i>melko harvinaiset</i> $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	<i>yleisyys tuntematon</i> <i>(koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)</i>
infektiot			ihonalaiskudoksen tulehdus (selluliitti) ¹ , kandidiaasi, gastroenteriitti ² , infektiot ³ , emätintulehdukset	pseudomembraanoinen koliitti, ruusu
veri ja imukudos			leukopenia, neutropenia ⁴ , trombosytomia ³ , eosinofilia ⁴	agranulosytosi, trombosytopenia
immuunijärjestelmä ⁵			anafylaktoidiset reaktiot ¹ , yliherkkyysoireydet	anafylaktiset reaktiot, angioedeema
aineenvaihdunta ja ravitsemus			ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	

psykkiset häiriöt		unettomuus	ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³ ,	psykoottiset häiriöt, sekavuustilat, depersonalisaatio, masennus, ajan- ja paikan tajun hämärtyminen, hallusinaatiot, oudot unet, mania
hermosto		dysgeusia, päänsärky, makuaistimusten muutokset	tajuttomuus ¹ , dyskinesiat ¹ , huimaus, uneliaisuus ⁶ , vapina	kouristukset, ageusia, parosmia, anosmia, parestesiat
kuulo ja tasapainoelin			pyöritys, heikentynyt kuulo, tinnitus	kuurous
sydän			sydämenpysähdys ¹ , eteisvärinä ¹ , pidentynyt QT-aika EKG:ssä ⁷ , sydämen lisälyönnit ¹ , sydämentykytykset	kääntyvien kärkien takykardia ⁷ , kammio-takykardiat ⁷ kammiovärinä
verisuonisto		vasodilataatio ¹		verenvuodot ⁸
hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			astma ¹ , nenäverenvuodot ² , keuhkoemboliat ¹	
ruoansulatuselimistö		ripuli ⁹ , oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakivut	esofagiitti ¹ , gastroesofageaalinen refluksitauti ² , gastriitti, peräaukon kipu ² , stomatiitti, glossiitti, vatsan pingotus ⁴ , ummetus, kuiva suu, röyhtäily, ilmavaivat	akuutti pankreatiitti, kielen värimuutokset, hampaiden värjäytymät
maksa ja sappi		poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	kolestaasi ⁴ , hepatiitti ⁴ , kohonnut ALAT- tai ASAT-arvot, kohonnut gamma-GT ⁴	maksan vajaatoiminta ¹⁰ , hepatosellulaarinen ikterus
iho ja ihonalainen kudus		ihottuma, liikkahikoilu	rakkulainen dermatiitti ¹ , kutina, urtikaria, makulopapulaarinen ihottuma ³	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁵ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁵ , lääkeihottuma eosinofilian ja systeemisten oireiden kera, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, akne
luusto, lihakset ja sidekudos			lihasten kouristelut ³ , muskuloskeletaalinen jäykkyyksi ¹ , lihaskivut ²	rabdomyolyyysi ^{2,11} , myopatia

munuaiset ja virtsatiet			kohonneet kreatiniiniarvot veressä ¹ , kohonneet urea-arvot veressä ¹	munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinefriitti
yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	injektiokohdan flebiitti ¹	injektiokohdan kipu ¹ , injektiokohdan tulehdus ¹	huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , astenia, rintakivut ⁴ , vilunväreet ⁴ , väsymys ⁴	
tutkimukset			poikkeava albumiini/globuliini-suhde ¹ , kohonneet AFOS-arvot ⁴ , kohonnut laktatidehydrogenaasi-pitoisuus veressä ⁴	kohonnut INR-arvo ⁸ , pidentynyt protrombiiniaika ⁸ , poikkeava virtsan väri

¹ haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”injektiokuiva-aine, liuosta varten” käytön yhteydessä

² haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”depottabletti” käytön yhteydessä

³ haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”rakeet oraalisuspensiota varten” käytön yhteydessä

⁴ haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”lääkettä välittömästi vapauttava tabletti” käytön yhteydessä

^{5,7,9,10} ks. kohta a)

^{6,8,11} ks. kohta c)

c) Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Injektiokohdan flebiittiä ja kipua, verisuonipunktiokohdan kipua ja injektiokohdan tulehdusta ilmenee vain laskimonsisäisesti annettavaksi tarkoitettujen klaritromysiinivalmisteiden käytön yhteydessä.

Joissakin rabdomyolyysia koskeneissa raporteissa klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti statiinien, fibraattien, kolkisiinin tai allopurinolin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisen käytön yhteydessä on lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu yhteisvaikutuksia ja keskushermostovaikutuksia (esim. uneliaisuutta ja sekavuutta). Potilaan tilan seuranta farmakologisten keskushermostovaikutusten lisääntymisen varalta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiinidepottabletteja on harvinaisissa tapauksissa havaittu ulosteista. Monissa näistä tapauksista potilaalla on ollut jokin anatominen (mm. ileostooma tai kolostooma) tai toiminnallinen ruoansulatuskanavan poikkeama, johon liittyy läpikulkuajan lyheneminen. Useissa raporteissa havaittuihin tablettijäämiin on liittynyt ripulia. Jos potilaalla on tablettijäämiä ulosteessaan eikä hänen tilansa kohene, suositellaan siirtymistä toisen klaritromysiinivalmistemuodon (esim. suspension) tai toisen antibiootin käyttöön.

Erityspotilasryhmät: Haittavaikutukset potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt, ks. kohta e).

d) Pediatriset potilaat

Lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6 kuukauden - 12 vuoden ikäisillä lapsilla. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on siten käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota. Laskimoon annettavasta klaritromysiinistä ei ole riittävästi tietoja alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidosta, joten tälle valmistemuodolle ei voida antaa kyseistä ikäryhmää koskevia annossuosituksia.

Lapsilla ilmenevien haittavaikutusten yleisyyden, laadun ja vakavuusasteen oletetaan vastaavan aikuisilla todettuja.

e) Muut erityispotilasryhmät

Immuunipuutteiset potilaat

AIDS-potilailla sekä muilla immunosuppressiivisilla potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa mykobakteeri-infektioihinsa suhteellisen suurin klaritromysiiniannoksien ja pidemmän aikaa, on usein ollut vaikea erottaa klaritromysiinin antoon mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia taustalla olevan HI-virussairauden tai muun samanaikaisen sairauden aiheuttamista merkeistä.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset 1 000 mg tai 2 000 mg klaritromysiiniä vuorokaudessa käyttäneillä aikuispotilailla ovat olleet pahoinvointi, oksentelu, makuaistimusten muutokset, vatsakivut, ripuli, ihottumat, ilmavaivat, päänsärky, ummetus, kuulohäiriöt sekä ASAT- ja ALAT-arvojen nousu. Lisäksi vähemmän yleisinä tapauksina on ilmoitettu hengenahdistusta, unettomuutta ja suun kuivumista. Haittavaikutusten esiintyvyydet ovat olleet samankaltaiset 1 000 mg ja 2 000 mg klaritromysiiniä saaneiden potilaiden kesken, mutta niitä on yleisesti ottaen ilmennyt 3-4 kertaa tätä useammin 4 000 mg klaritromysiiniä vuorokaudessa saaneilla potilailla.

Näiden immunosuppressiivisten potilaiden osalta laboratorioarvojen arvioinnit suoritettiin analysoimalla tarkemmin sellaiset arvot, jotka olivat vakavalla tavalla kulloinkin kyseessä olevan testin normaalirajojen ulkopuolella (eli erittäin korkeat tai alhaiset arvot). Näiden kriteereiden perusteella noin 2-3 %:lla potilaista, jotka saivat 1 000 mg tai 2 000 mg klaritromysiiniä vuorokaudessa, oli vakavasti kohonneet ALAT- ja ASAT-arvot sekä poikkeavan alhaiset veren valkosolu- ja verihiutalemäärät. Yllä mainittua pienemmällä prosentilla jompaakumpaa edellä mainittua annosta saaneista potilaista oli myös kohonneet veren ureatyypiarvot (BUN). Kaikkia edellä mainittuja haittavaikutuksia, valkosolumäärää lukuun ottamatta, ilmeni hieman useammin potilailla, jotka saivat 4 000 mg klaritromysiiniä vuorokaudessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet

Saadut ilmoitukset viittaavat siihen, että suurten klaritromysiiniannosten voidaan olettaa aiheuttavan ruoansulatuskanavan oireita. Yhdellä bipolaarista häiriötä sairastaneella potilaalla havaittiin muutoksia henkisessä tilassa, paranoidista käyttäytymistä, hypokalemiata ja hypoksemiata, kun hän oli ottanut 8 g klaritromysiiniä.

Hoito

Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia tulee hoitaa poistamalla imeytymätön lääkeaine nopeasti elimistöstä sekä aloittamalla tukihoidot. Kuten muidenkin makrolidien käytön yhteydessä, hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin ei oleteta vaikuttavan merkittävästi klaritromysiinin pitoisuuteen seerumissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Makrolidit
ATC-koodi: J01FA09

Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on puolisynteettinen erytromysiini A:n johdos. Klaritromysiinin antibakteerinen vaikutus perustuu siihen, että se sitoutuu herkkien bakteerien ribosomaaliseen alayksikköön 50s ja estää proteiinisynteesiä. Klaritromysiini on erittäin tehokas useita aerobisia ja anaerobisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia mikrobeja vastaan. Klaritromysiinin MIC-arvot ovat yleensä puolet erytromysiinin vastaavista MIC-arvoista.

Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitilla on myös antimikrobinen vaikutus. Tämän metaboliitin MIC-arvot ovat samansuuruiset tai kaksinkertaiset klaritromysiinin MIC-arvoihin verrattuna, paitsi *H. influenzae* kohdalla, jolloin 14-hydroksimetaboliitin aktiivisuus on kaksinkertainen verrattuna alkuperäisyhdisteeseen.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Klaritromysiini jakautuu laajalti elimistön kudoksiin ja nesteisiin. Koska kudoksiin tunkeutuminen on laajaa, ovat solunsisäiset lääkeainepitoisuudet korkeammat kuin seerumissa.

Tärkeintä makrolidiaktiiviteettia ennustavaa farmakodynaamista parametria ei vielä täysin tunneta. Aika, jonka pitoisuus säilyy yli MIC-arvon saattaa olla parametri, joka parhaiten korreloi klaritromysiinin tehoon. Toisaalta plasmapitoisuuksiin perustuvien parametrien käyttö ei välttämättä pysty ennustamaan hoitovastetta hengitystietulehdusten hoidossa, sillä klaritromysiinipitoisuudet hengitysteiden kudoksissa ja epiteelikalvojen nesteissä ovat suuremmat kuin samanaikaiset klaritromysiinipitoisuudet plasmassa.

Resistenssimekanismit

Resistenssi makrolidiantibiootteja vastaan liittyy joko antibiootin kohdemolekyylin rakenteen muutokseen, perustuu muunteluun ja/tai aktiivisen, lääkkeitä poistavan pumpun toimintaan. Resistenssin kehitys voi välittyä joko kromosomien tai plasmidien kautta, kehitys voi indusoida tai olla olemassa jo valmiiksi. Makrolideille resistentit mikrobit tuottavat entsyymejä, jotka aikaansaavat metylaation ribosomaalisen RNA:n päässä olevassa adeniinissa, mikä puolestaan johtaa siihen, että antibiootin siitoutuminen ribosomiin estyy. Makrolideille resistentit organismit ovat yleisesti ottaen ristiresistenttejä myös linkosamideille ja streptogramiini B:lle, kun resistenssi johtuu ribosomaalisen sitoutumiskohdan metylaatiosta. Klaritromysiini kuuluu myös tämän entsyymin voimakkaisiin induktoreihin. Makrolideilla on lisäksi bakteriostaattinen vaikutus, joka välittyy ribosomien peptidyyli transferaasin eston kautta.

Klaritromysiinin, erytromysiinin ja atsitromysiinin välillä vallitsee täydellinen ristiresistenssi. Metisilliiniresistentit stafylokokit ja penisilliinille resistentti *Streptococcus pneumoniae* ovat resistenttejä makrolideille, kuten klaritromysiinille.

Raja-arvot

EUCAST (the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) on 27.4.2010 (v 1.1) määritellyt seuraavat raja-arvot, jotka erottavat klaritromysiinille herkät kannat resistenteistä kannoista:

	Lajispesifiset raja-arvot (herkkä/resistentti)														Lajista riippumattomat raja-arvot A (herkkä/resistentti)	
		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	<i>S. pneumoniae</i>	Muut streptokokit	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>N. gonorrhoea</i>	<i>N. meningitidis</i>	Gram-negatiiviset anaerobit		Gram-positiiviset anaerobit
Klaritromysiini B, C	R D	--	--	--	1 /2	--	0,25 /0,5	0,25 /0,5	IE	1/32 D	0,25 /0,5	--	--	--	--	IE

- A. Lajeista riippumattomat raja-arvot on pääosin määritelty PK/PD-datan perusteella ja ne ovat riippumattomat lajispesifistä MIC-jakaumasta. Näitä arvoja on tarkoitettu sovellettaviksi ainoastaan sellaisia lajeja varten, joita ei ole mainittu taulukossa tai taulukon alaviitteissä. Farmakodynaamiset tiedot makrolidien, linkosamidien ja streptogramiinien osalta eivät kuitenkaan ole riittävät lajeista riippumattomien raja-arvojen laskemista varten (siksi IE = ei sovellettavissa).
- B. Erytromysiiniä voidaan käyttää määrittäessä lueteltujen bakteerien herkkyyttä muille makrolideille (atsitromysiini, klaritromysiini ja roksitromysiini).
- C. Klaritromysiiniä käytetään *H. pylorin* häätohdossa (MIC ≤ 0,25 mg/l villityypin isolaattien osalta).
- D. *H. influenzaen* osalta korrelaatio makrolidien MIC-arvojen ja kliinisten hoitotulosten välillä on huono. Siksi makrolidien ja muiden samantapaisten antibioottien raja-arvot on asetettu luokittelemaan villityypin *H. influenzaen* kohtalaisen herkäksi.

Klaritromysiiniä käytetään *H. pylorin* häätohdossa. Tällöin MIC-arvo on ≤ 0,25 mikrog/ml. Tämän herkkyyden raja-arvon on määritellyt CLSI (the Clinical and Laboratory Standards Institute).

Herkkyyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä joidenkin lajien kohdalla. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi oltava selvillä, etenkin jos hoidetaan vakavia infektiota. Tarvittaessa on kysyttävä asiantuntija-apua, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että tämän lääkeaineen hyöty ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalainen.

Yleisesti ottaen herkät kannat (eli resistenttien kantojen osuus < 10% kaikissa EU-maissa)
Gram-positiiviset aerobit
F-ryhmän streptokokit
Gram-negatiiviset aerobit
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella spp.</i>
Anaerobit
<i>Clostridium spp.</i> (lukuun ottamatta <i>C. difficile</i>)
Muut mikrobit
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>

Kannat, joiden osalta hankittu resistenssi voi olla ongelma (eli resistenttien kantojen osuus $\geq 10\%$ ainakin yhdessä EU-maassa)
Gram-positiiviset aerobit
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
A-, C- ja G-ryhmän streptokokit
B-ryhmän streptokokit
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Enterococcus spp.</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> , sekä metisilliinille herkät että resistentit kannat ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
Gram-negatiiviset aerobit
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaerobit
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp.</i>
Luonnostaan resistentit kannat
Gram-positiiviset aerobit
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
Anaerobit
<i>Fusobacterium spp.</i>

* Resistenssiin liittyvät huomautukset, ks. kohta ”Resistenssimekanismit”.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Klaritromysiini imeytyy nopeasti ja hyvin maha-suolikanavasta, etupäässä tyhjäsuolesta. Lääkeaine metaboloituu kuitenkin merkittävässä määrin ensikierron metabolian myötä oraalisen annon jälkeen. Klaritromysiinin absoluuttinen biologinen hyväksikäytettävyys 250 mg:n annoksella on siten noin 50 %. Samanaikainen ruokailu hidastaa imeytymistä hieman, mutta sillä ei ole vaikutusta biologiseen hyötyosuuteen. Täten klaritromysiinitabletit voi ottaa ruokailuajoista riippumatta. Kemiallisen rakenteensa ansiosta (6-O-metyylierytromysiini) klaritromysiini kestää melko hyvin vatsahappoa hajoamatta. Aikuisilla, jotka olivat saaneet suun kautta 250 mg klaritromysiiniä kaksi kertaa vuorokaudessa, havaittiin 1-2 mikrog/ml:n klaritromysiinihuippupitoisuudet plasmassa. Annostuksella 500 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettiin 2,8 mikrog/ml:n klaritromysiinihuippupitoisuudet plasmassa.

Mikrobiologisesti aktiivinen 14-hydroksimetaboliitti saavuttaa 0,6 mikrog/ml:n huippupitoisuuden annoksella 250 mg klaritromysiiniä kahdesti päivässä. Vakaa tila saavutetaan kahden vuorokauden käytön jälkeen.

Jakautuminen

Klaritromysiini tunkeutuu hyvin kudoksiin, ja sen arvioitu jakautumistilavuus on 200-400 litraa. Tietyissä elimistön kudoksissa saavutetaan monta kertaa korkeammat klaritromysiinipitoisuudet kuin verenkierrossa. Tällaisia korkeampia pitoisuuksia on havaittu sekä nielurisoiden että keuhkokudoksissa. Klaritromysiini penetroituu myös vatsan limakalvoihin.

Terapeuttisilla annostasoilla klaritromysiinin plasman proteiineihin sitoutumisen aste on noin 80 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Klaritromysiini metaboloituu nopeasti ja suuressa määrin maksan sytokromi P450-järjestelmän kautta. Metabolian pääasialliset mekanismit ovat N-dealkylaatio, oksidaatio ja kohdan C 14 stereospesifinen hydroksylaatio.

Klaritromysiinin farmakokinetiikka ei ole lineaarinen, sillä maksametabolian mekanismit saturoituvat suuria annoksia käytettäessä. Eliminaation puoliintumisaika pitenee 2-4 tunnista 5 tuntiin, kun annosta suurennettiin 250 mg:sta kahdesti vuorokaudessa annokseen 500 mg kahdesti vuorokaudessa. Annostasolla 250 mg kahdesti vuorokaudessa aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin puoliintumisaika on 5-6 tuntia.

Kun radioaktiivista klaritromysiiniä annettiin suun kautta, 70-80 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen. Noin 20-30 % klaritromysiinistä kerättiin muuttumattomana virtsasta. Tämä virtsaan erittyvän lääkeaineen osuus lisääntyy, kun annosta suurennetaan. Munuaisten vajaatoiminta johtaa tavallista korkeampiin klaritromysiinipitoisuuksiin plasmassa, ellei annosta pienennetä.

Plasman kokonaispuhdistuman on arvioitu olevan noin 700 ml/min munuaispuhdistuman ollessa noin 170 ml/min.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Heikentynyt munuaisten toiminta johtaa tavallista korkeampiin klaritromysiinin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaa annostusta noudattavissa tutkimuksissa klaritromysiinitoksisuuden havaittiin olevan riippuvainen annoksen koosta ja hoidon kestosta. Kaikkien tutkittujen eläinlajien osalta pääasiallinen kohde-elin oli maksa, jossa koirilla ja apinoilla todettiin vaurioita 14 vuorokauden kuluttua. Muita kudoksia, joissa vaurioita todettiin harvemmin, olivat vatsa, kateenkorva ja muut imukudokset sekä munuaiset. Näihin toksisuuksiin liittyvien systeemisten altistustasojen rajoja ei tunneta, mutta toksiset annokset (mg/kg) olivat suositeltuja hoitoannoksia suuremmat.

Klaritromysiinillä ei ole todettu minkäänlaista osoitusta mutageenisista vaikutuksista useiden *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten sarjassa.

Rotilla suoritetuissa hedelmällisyyttä ja lisääntymistä koskevissa tutkimuksissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia. Teratogeenisuuskokeissa rotilla [Wistar (p.o.) ja Sprague-Dawley (p.o. ja i.v.)], New Zealand White -kaneilla ja makakiapinoilla ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta. Toisessa samankaltaisessa tutkimuksessa Sprague-Dawley-rotilla havaittiin kuitenkin harvoissa tapauksissa (6 %) kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia, joiden oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymästä. Kahdessa hiirillä suoritetussa tutkimuksessa havaittiin vaihteleva suolakihalkioinsidenssi (3-30 %) ja apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain sellaisilla annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emoilte.

Muita toksikologisia löydöksiä, joiden katsotaan olevan relevantteja käytettäessä suositeltuja hoitoannoksia, ei ole raportoitu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
mikrokiteinen selluloosa
povidoni (PVP K-30)
magnesiumhydroksidi
kroskarmelloosinatrium
kolloidinen vedetön piidioksidi
steariinihappo
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste

hypromelloosi (E 464)
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli 400
tartratsiinialumiinilakka (E 102)
alluranpunainen alumiinilakka (E 129)
indigokarmiini alumiinilakka (E 132)
vanilliini.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Clarithromycin ratiopharm 250 mg tabletit:

toimitetaan läpinäkyvissä tai valkoisissa läpinäkymättömissä PVC/Al- tai PVC/PVdC/Al-läpipainopakkauksissa, joissa on 8, 10, 12, 14, 16, 14 (kalenteripakkaus), 20, 30, 100 tai 120 (10 x 12; sairaalapakkaus) tablettia.

Clarithromycin ratiopharm 500 mg tabletit:

toimitetaan läpinäkyvissä tai valkoisissa läpinäkymättömissä PVC/Al- tai PVC/PVdC/Al-läpipainopakkauksissa, joissa on 8, 10, 14, 14 (kalenteripakkaus), 16, 20, 21, 30, 42 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg: 29422
500 mg: 29423

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄUUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.04.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.4.2018