

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clarithromycin Hexal 250 mg kalvopäällysteinen tabletti
Clarithromycin Hexal 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg klaritromysiiniä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6,8 mg laktoosia ja 0,13 mmol (3,06 mg) natriumia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg klaritromysiiniä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10,3 mg laktoosia ja 0,27 mmol (6,12 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, soikea, kupera, päällystetty tabletti, jakouurre molemmin puolin.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clarithromycin Hexal kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu seuraavien bakteeri-infektioiden hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, kun infektion aiheuttaja on klaritromysiinille herkkä bakteeri (katso kohdat 4.4 ja 5.1):

- Bakteeriperäinen nielutulehdus
- Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoituna)
- Bakteeriperäisen kroonisen keuhkoputkitulehduksen akuutti paheneminen (asianmukaisesti diagnosoituna)
- Lievä ja keskivaikea avohoitokeuhkokuume
- Lievät ja keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten folikuliitti, selluliitti ja ruusu.

Clarithromycin kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan käyttää myös *Helicobacter pylori*n häätöhoitoon asianmukaisena yhdistelmänä antibakteerisen lääkityksen ja asianmukaisen mahahaavalääkkeen kanssa potilailla, joilla mahahaavaan liittyy *Helicobacter pylori* (ks. kohta 4.2).

Antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Klaritromysiinin annostus riippuu potilaan kliinisestä tilasta, ja siitä päättää aina lääkäri.

Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Tavallinen annos on 250 mg kahdesti päivässä.

Vaikeissa infektioissa annos voidaan suurentaa 500 mg:aan kahdesti päivässä.

Lapset (alle 12-vuotiaat)

Clarithromycin Hexal 250/500 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

Näille potilaille on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota.

Kliinisissä lääketutkimuksissa klaritromysiinisuspensiota on annettu lapsille, joiden ikä vaihteli 6 kuukaudesta 12 vuoteen.

Yli 30 kg painavilla lapsilla noudatetaan aikuisia ja nuoria koskevaa annostelua.

Iäkkäät potilaat: Kuten aikuisille.

Helicobacter pylorin häätöhoito aikuisilla:

Potilaille, joilla on *Helicobacter pylori* -infektion aiheuttama maha- tai pohjukaissuolihaava, voidaan häätöhoidon aikana antaa 500 mg klaritromysiiniä kahdesti päivässä. *H. pylori* -häätöä koskeva yleiset suositukset on otettava huomioon.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa: Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, ellei munuaistoiminta ole vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannos tulee puolittaa, jolloin annetaan esim. 250 mg kerran päivässä ja vaikeammissa infektioissa 250 mg kahdesti päivässä.

Näillä potilailla hoitoa ei tule jatkaa yli 14 vuorokauden ajan.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Klaritromysiinin annossa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, on oltava varovainen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hoidon kesto:

Klaritromysiinihoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä tilasta, ja lääkäri päättää siitä aina.

- Hoidon kesto on tavallisesti 6–14 vuorokautta.
- Hoitoa tulee jatkaa vähintään 2 vuorokautta oireiden häviämisen jälkeen.
- *Streptococcus pyogenes* -infektioissa (ryhmän A beetahemolyyttinen streptokokki) hoidon keston tulee olla vähintään 10 vuorokautta.
- *Helicobacter pylori* -infektion häätöhoidossa yhdistelmähoitoa. *H. pylori* -häätöä koskeva yleiset suositukset on otettava huomioon.

Antotapa

Clarithromycin Hexal voidaan ottaa aterioista riippumatta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä vaikuttavalle aineelle, muille makrolidiantibioteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti seuraavien vaikuttavien aineiden kanssa: astemitsoli, sisapridi, pimotsidi ja terfenadiini. Samanaikaisen käytön seurauksena voi olla QT-ajan pitenemistä ja sydämen rytmihäiriöitä kuten kammiotakykardiaa, kammioväriä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.5).

Tikagrelorin tai ranolatsiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa on vasta-aiheista, sillä tällöin voi esiintyä ergotalkaloidien aiheuttamaa toksisuutta.

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa QT-ajan pitenemistä (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan piteneminen) tai kammioarytmioita, myös kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiinin kanssa ei saa käyttää samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (statiineja), jotka metaboloituvat suuressa määrin CYP3A4:n välityksellä (lovastatiini ja simvastatiini), koska tämä suurentaa myopatian, myös rhabdomyolysin, riskiä (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiiniä ei pidä käyttää, jos potilaalla on hypokalemia (QT-ajan pitenemisriski).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on sekä vaikea maksan vajaatoiminta että munuaistoiminnan häiriö.

Kuten muidenkin voimakkaiden CYP3A4-estäjien käytön yhteydessä, klaritromysiiniä ei saa käyttää kolkisiinihoitoa saavilla potilailla.

4.4 Erityisvaroitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Klaritromysiiniä ei saa määrätä raskauden aikana, ellei hoidon hyötyjä ja riskejä ole arvioitu huolellisesti. Tämä pätee etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Klaritromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Maksan vajaatoimintapotilaiden antibiootihoidossa on siis noudatettava varovaisuutta. Myös keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden klaritromysiinihoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8) on ilmoitettu. Joillakin potilailla on mahdollisesti ollut entuudestaan maksasairaus tai he ovat mahdollisesti käyttäneet muita maksatoksisia valmisteita. Potilaita tulee kehottaa lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyy maksasairauden oireita ja löydöksiä, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aritusta.

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös makrolidien) käytön yhteydessä on ilmoitettu pseudomembranoottista koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös klaritromysiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -ripulia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Mikrobilääkehoito muuttaa paksusuolen normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile* liikakasvuun. *C. difficile* -ripulin mahdollisuus on aina otettava huomioon, jos potilaalla on ripulia antibiootihoidon jälkeen. Huolellinen anamneesi on tarpeen, sillä *C. difficile* -ripulin on ilmoitettu puhjenneen jopa yli kaksi kuukautta mikrobilääkehoidon jälkeen. Klaritromysiinihoidon lopettamista on siis harkittava käyttöaiheesta riippumatta. Mikrobitilanne on tutkittava ja asianmukainen hoito aloitettava. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä tulee välttää.

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen klaritromysiinin ja kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu kolkisiinitoksisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Osa näistä raporteista koski munuaisten vajaatoimintapotilaita. Joitakin kuolemantapauksia on raportoitu näillä potilailla (ks. kohta 4.5). Kolkisiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden kanssa. Tämä koskee erityisesti aminoglykosideja. Kuuloa ja tasapainoelimen toimintaa on seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen.

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Sydämen repolarisaation hidastumista ja QT-ajan pitenemistä, johon liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisriski, on havaittu makrolidihoidon, myös klaritromysiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Seuraavat tilat voivat johtaa kammioperäisten rytmihäiriöiden (myös kääntyvien kärkien takykardian) riskin suurenemiseen, joten klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavilla potilailla:

- Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriö tai kliinisesti merkittävä bradykardia.
- Potilaat, joilla on elektrolyyttitasapainon häiriö kuten hypomagnesemia. Klaritromysiiniä ei saa antaa hypokaleemisille potilaille (ks. kohta 4.3).
- Potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joihin voi liittyä QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.5).
- Klaritromysiinin samanaikainen käyttö astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on synnynnäistä tai dokumentoitua hankinnaista QT-ajan pitenemistä tai anamneesissa kammioarytmioita (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 mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää, jos klaritromysiiniä määrätään avohoitokeuhkokuumeen hoitoon. Sairaalakeuhkokuumetta hoidettaessa klaritromysiiniä on käytettävä yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

Lievät tai keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot: Nämä infektiot ovat useimmiten *Staphylococcus aureus*- tai *Streptococcus pyogenes*-mikrobien aiheuttamia. Molemmat saattavat olla resistenttejä makrolideille, joten mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää. Jos beetalaktaamiantibiootteja ei voida käyttää (esim. allergian vuoksi), ensisijainen vaihtoehto saattaa olla jokin muu antibiootti, esim. klindamysiini. Makrolidien käyttöä pidetään nykyään aiheellisena vain joidenkin iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa. Näitä ovat esim. *Corynebacterium minutissimum*-mikrobin aiheuttamat infektiot (erytrasma), akne, ruusu ja tilanteet, joissa penisilliiniä ei voida käyttää.

Vakavien akuuttien yliherkkyysoireiden, kuten anafylaksin, vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten (kuten akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymän, toksinen epidermaalisen nekrolyysin ja lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä), yhteydessä klaritromysiinihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava kiireellisesti.

Klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-indusorien 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 samanaikaisesti muiden statiinien kanssa. Rabdomyolyysia on ilmoitettu klaritromysiiniä ja statiineja käyttävillä potilailla. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta. Jos klaritromysiinin ja statiinien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin voidaan harkita statiinia, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini) (ks. kohta 4.5).

Tablettimuotoiset diabeteslääkkeet/insuliini: Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden (kuten sulfonyyliureoiden) ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkitsevää hypoglykemiaa. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Peroraaliset antikoagulantit: Klaritromysiinin käyttöön yhdessä varfariinin kanssa liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvon (International Normalized Ratio) merkitsevän nousun ja protrombiiniajan merkitsevän pidentymisen riski (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavaa antikoagulanttia, INR-arvoa ja protrombiiniaikaa on seurattava tiheästi.

Minkä tahansa mikrobilääkkeen, myös klaritromysiinin, käyttö *H. pylori*-infektion hoitoon voi johtaa lääkkeelle resistenttien mikrobien valikoitumiseen.

Kuten muitakin antibiootteja käytettäessä, pitkäaikainen käyttö voi suurentaa ei-herkkien bakteerien ja sienten määrää potilaan elimistössä. Mahdollisesti kehittyviä superinfektioita on hoidettava asianmukaisesti.

Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen ristiresistenssiin klaritromysiinin ja muiden makrolidien, linkomysiinin ja klindamysiinin välillä.

Clarithromycin Hexal sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Sisapridi, pimotsidi, astemitsoli ja terfenadiini

Klaritromysiinin ja sisapridin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu sisapridipitoisuuden nousua. Tämä saattaa aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja sydämen rytmihäiriöitä kuten kammiotakykardiaa, kammiovärinää ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Samankaltaisia vaikutuksia on havaittu klaritromysiinin ja pimotsidin samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Makrolidien tiedetään muuttavan terfenadiinin vaikutustapaa. Tähän on joskus liittynyt sydämen rytmihäiriöitä, kuten QT-ajan pitenemistä, kammiotakykardiaa, kammiovärinää ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.3). Tutkimuksessa, johon osallistui 14 tervettä koehenkilöä, klaritromysiinin ja terfenadiinin samanaikainen anto suurensi terfenadiinin happometabolitin pitoisuuden seerumissa 2–3-kertaiseksi ja pidensi QT-aikaa. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti havaittavaa vaikutusta. Samankaltaisia vaikutuksia on havaittu astemitsolin ja muiden makrolidien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Ergotamiini/dihydroergotamiini

Markkinoilletulon jälkeisten raporttien mukaan klaritromysiinin ja ergotamiinin tai dihydroergotamiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on esiintynyt ergottoksisuutta, jonka tyypillisiä oireita ovat olleet vasospasmi ja raajojen sekä muiden kudosten (myös keskushermoston) iskemia. Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), sillä kyseiset statiinit metaboloituvat suuressa määrin CYP3A4:n välityksellä, ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö suurentaa niiden pitoisuuksia plasmassa. Tämä suurentaa myopatian, myös rabdomyolyyysin, riskiä. Rabdomyolyyssia on ilmoitettu klaritromysiiniä ja näitä

statiineja samanaikaisesti käytävillä potilailla. Jos klaritromysiinihoitoa ei voida välttää, lovastatiini- tai simvastatiinihoito on keskeytettävä hoidon ajaksi.

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä määrätään samanaikaisesti statiinien kanssa. Jos klaritromysiinin ja statiinien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin voidaan harkita statiinia, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini). Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset klaritromysiiniin

CYP3A-indusorit (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) voivat indusoida klaritromysiinin metaboliaa, jolloin klaritromysiinipitoisuudet voivat laskea subterapeuttiselle tasolle ja hoidon teho voi heikentyä. CYP3A-indusorin pitoisuuksia plasmassa on ehkä myös seurattava, sillä ne voivat suurentua, kun klaritromysiini estää CYP3A-toimintaa (ks. myös käytössä olevan CYP3A4-estäjän tuotetiedot). Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti seerumin rifabutiinipitoisuuksien suurenemiseen, klaritromysiinipitoisuuksien pienemiseen ja uveiittiriskin suurenemiseen.

Seuraavien lääkkeiden tiedetään tai epäillään vaikuttavan verenkierron klaritromysiinipitoisuuksiin. Klaritromysiiniannostuksen muuttaminen tai vaihtoehtoisten hoitomuotojen harkitseminen voi olla tarpeen.

Efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

Voimakkaat CYP450-indusorit kuten efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini voivat nopeuttaa klaritromysiinin metaboliaa ja pienentää näin sen pitoisuutta plasmassa. Toisaalta mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus suurenee.

Klaritromysiinin ja 14-OH-klaritromysiinin mikrobiologisissa vaikutuksissa eri bakteereihin on kuitenkin eroja, joten klaritromysiinin ja entsyymi-indusorien samanaikainen anto voi heikentää tavoiteltua hoitovaikutusta.

Etraviriini

Etraviriini pienensi klaritromysiinialtistusta, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus suureni. 14-OH-klaritromysiinillä on vähäisempi vaikutus *Mycobacterium avium*-kompleksiin, joten kokonaisvaikutus tähän patogeeniin voi muuttua. Tästä syystä klaritromysiinille pitäisi harkita vaihtoehtoja *Mycobacterium avium*-kompleksia hoidettaessa.

Flukonatsoli

Kun 21 terveelle koehenkilölle annettiin samanaikaisesti flukonatsolia (200 mg/vrk) ja klaritromysiiniä (500 mg x 2), klaritromysiinin vakaan tilan minimipitoisuuden (C_{min}) keskiarvo suureni 33 % ja sen AUC-arvo 18 %. Flukonatsolin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin vakaan tilan pitoisuuteen. Klaritromysiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

Ritonaviiri

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin samanaikaisesti ritonaviiria 200 mg 8 tunnin välein ja klaritromysiiniä 500 mg 12 tunnin välein, havaittiin klaritromysiinin metabolian huomattavaa estymistä. Klaritromysiinin C_{max} -arvo suureni 31 %, C_{min} -arvo suureni 182 % ja AUC suureni 77 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. 14-OH-klaritromysiinin muodostuminen estyi lähes täysin. Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, seuraavia annostusmuutoksia on harkittava: Jos potilaan CL_{CR} on 30–60 ml/min, klaritromysiiniannosta pienennetään 50 %. Jos potilaan CL_{CR} on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pienennetään 75 %. Klaritromysiinin annostus ei saa olla yli 1 g/vrk, jos sitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.

Samankaltaisia annosmuutoksia on harkittava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiria käytetään muiden HIV-proteaasineistäjien kuten atatsanaviirin tai sakinaviirin farmakokinetiikan tehosteaineena (ks. kohta Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat yhteisvaikutukset).

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A-välitteiset yhteisvaikutukset

Klaritromysiinin tiedetään estävän CYP3A:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti jonkin pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvan lääkkeen kanssa, kyseisen lääkkeen pitoisuudet voivat suurentua, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä lääkkeen hoitovaikutusta että sen haittavaikutuksia. Klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A:n substraateiksi tiedettyjä lääkkeitä, etenkin, jos CYP3A:n substraatin turvallisuusmarginaali on pieni (esim. karbamatsepiini) ja/tai substraatti metaboloituu suuressa määrin tämän entsyymin vaikutuksesta.

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

Seuraavien lääkeaineiden tai lääkeaineryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymin kautta: alpratsolaami, astemitsoli, karbamatsepiini, silostatsoli, sisapiridi, siklosporiini, disopyramidi, ergotalkaloidit, lovastatiini, metyyliiprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini), epätyypilliset psykoosiläkkeet (esim. ketiapiini), pimotsidi, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, simvastatiini, sirolimuusi, takrolimuusi, terfenadiini, triatsolaami ja vinblastiini; tämä luettelo ei kuitenkaan ole täydellinen. Läkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

Rytmihäiriölääkkeet

Markkinoilletulon jälkeen klaritromysiinin ja kinidiinin tai disopyramidin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu kääntyvien kärkien takykardiaa. Näiden lääkkeiden ja klaritromysiinin samanaikaisen käytön aikana potilaan EKG:tä on seurattava QT-ajan pidentymisen varalta. Kinidiinin ja disopyramidin pitoisuuksia seerumissa on seurattava klaritromysiinihoidon aikana.

Markkinoille tulon jälkeen klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu hypoglykemiaa. Tästä syystä verensokeriarvoja on seurattava klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisen käytön aikana.

Tablettimuotoiset diabeteslääkkeet/insuliini

Tiettyjä tablettimuotoisia diabetesläkkeitä käytettäessä (esim. nateglinidi, repaglinidi) klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymin esto saattaa samanaikaisessa käytössä johtaa hypoglykemiaan. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Omepratsoli

Klaritromysiiniä (500 mg 8 tunnin välein) annettiin terveille aikuisille yhdessä omepratsolin kanssa (40 mg/vrk). Omepratsolin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa suurenevät (C_{max} suureni 30 %, AUC_{0-24} taas 89 % ja $t_{1/2}$ vuorostaan 34 %), kun samanaikaisesti käytettiin klaritromysiiniä. Mahan pH-keskiarvo 24 tunnin ajalta oli 5,2 pelkkää omepratsolia käytettäessä ja 5,7, kun omepratsolia käytettiin yhdessä klaritromysiinin kanssa.

Sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili

Kaikki nämä fosfodiesterasiini estäjät metaboloituvat ainakin osittain CYP3A-välitteisesti, ja samanaikaisesti käytetty klaritromysiini voi estää CYP3A-toimintaa. Klaritromysiinin samanaikainen käyttö sildenafilin, tadalafiilin tai vardenafiilin kanssa suurentaa todennäköisesti altistusta fosfodiesterasiini estäjille. Sildenafilin, tadalafiilin ja vardenafiilin annostuksen pienentämistä tulee harkita, jos samanaikaisesti käytetään klaritromysiiniä.

Teofylliini, karbamatsepiini

Kliinisten tutkimustulosten mukaan veren teofylliini- ja karbamatsepiinipitoisuudet suurenevät lievästi mutta tilastollisesti merkitsevästi ($p \leq 0,5$), kun näitä lääkkeitä annettiin samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Annoksen pienentämistä on ehkä harkittava.

Tolterodiini:

Tolterodiinin metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP2D6-välitteisesti. Osalla väestöstä ei kuitenkaan ole CYP2D6-entsyymitoimintaa, ja näillä henkilöillä metabolian on havaittu tapahtuvan CYP3A:n välityksellä. Tässä väestöryhmässä CYP3A-toiminnan estyminen suurentaa seerumin tolterodiinipitoisuuksia merkitsevästi. CYP3A-estäjää kuten klaritromysiiniä käytettäessä tolterodiiniannostuksen pienentäminen voi olla tarpeen potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia.

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (250 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi ja suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvo 7-kertaiseksi. Suun kautta annettavan midatsolaamin ja klaritromysiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa myös midatsolaamia laskimoon, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti siltä varalta, että annosmuutokset ovat tarpeen. Samat varotoimet koskevat myös muita CYP3A:n välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja kuten triatsolaamia ja alpratsolaamia. Jos taas bentsodiatsepiinien metabolia ei tapahdu CYP3A:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa ovat epätodennäköisiä.

Klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisen käytön yhteydessä on lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu yhteisvaikutuksista ja keskushermostovaikutuksista (esim. uneliaisuus ja sekavuus). Potilaan seuranta farmakologisten keskushermostovaikutusten voimistumisen varalta on suositeltavaa.

Muut lääkeryhteisvaikutukset

Aminoglykosidit

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden (erityisesti aminoglykosidien) kanssa (ks. kohta 4.4).

Kolkisiini

Kolkisiini on sekä CYP3A:n että kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Klaritromysiinin ja muiden makrolidien tiedetään estävän CYP3A:n ja P-gp:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä ja kolkisiinia annetaan samanaikaisesti, P-gp:n ja/tai CYP3A:n toiminnan estyminen voi suurentaa kolkisiinialtistusta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Digoksiini

Digoksiinin arvellaan olevan kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Klaritromysiinin tiedetään olevan P-gp-estäjä. Jos klaritromysiiniä ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti, P-gp:n ja/tai CYP3A:n toiminnan estyminen voi suurentaa digoksiinialtistusta. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu seerumin digoksiinipitoisuuksien suurenemista, kun potilaille on annettu samanaikaisesti klaritromysiiniä ja digoksiinia. Joillakin potilailla on esiintynyt digoksiinimyrkytykseen viittaavia kliinisiä oireita, myös rytmihäiriöitä, jotka saattavat johtaa kuolemaan. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava huolellisesti, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti digoksiinia ja klaritromysiiniä.

Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää vakaan tilan tsidovudiinipitoisuuksia. Klaritromysiini ilmeisesti häiritsee samanaikaisesti annetun oraalisen tsidovudiinin imeytymistä, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin ottamisen välillä aina 4 tunnin tauko. Tätä yhteisvaikutusta ei ole esiintynyt HIV-positiivisilla lapsipotilailla, joille on annettu klaritromysiinisuspensiota yhdessä tsidovudiinin tai didanosinin kanssa. Yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, jos klaritromysiini annetaan infuusiona laskimoon.

Fenytoiini ja valproaatti

Spontaanien ja julkaistujen yhteisvaikutusraporttien mukaan CYP3A-estäjillä kuten klaritromysiinillä on ollut yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden ei katsota metaboloituvan CYP3A:n kautta, kuten fenytoiinin ja valproaatin kanssa. On suositeltavaa määrittää näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa, jos niitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Pitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

Molempiin lääkkeisiin kohdistuvan yhteisvaikutukset

Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat CYP3A:n substraatteja ja estäjiä, ja molempiin lääkeaineisiin kohdistuvista yhteisvaikutuksista on näyttöä. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto kaksinkertaisti klaritromysiinialtistuksen ja pienensi 14-OH-klaritromysiinialtistusta 70 %, kun taas atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %.

Klaritromysiinin terapeutinen leveys on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannosta pienennetään 50 %. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pienennetään 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen. Klaritromysiinin annostus ei saa olla yli 1 g/vrk, jos sitä annetaan yhdessä jonkin proteaasineestäjän kanssa.

Kalsiumkanavan salpaajat

Hypotensioriskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos CYP3A4-välitteisesti metaboloituvia kalsiumkanavan salpaajia (esim. verapamiilia, amlodipiinia, diltiatseemia) käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen vuoksi sekä klaritromysiinin että kalsiumkanavan salpaajien pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua. Hypotensiota, bradyarytmiaa ja maitohappoasidoosia on havaittu klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käyttävillä potilailla.

Itrakonatsoli

Sekä klaritromysiini että itrakonatsoli ovat CYP3A:n substraatteja ja estäjiä, joten lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiini voi suurentaa itrakonatsolin pitoisuutta plasmassa ja itrakonatsoli taas klaritromysiinin pitoisuutta plasmassa. Jos potilas käyttää samanaikaisesti itrakonatsolia ja klaritromysiiniä, häntä on seurattava tarkoin farmakologisten vaikutusten voimistumisen tai pitenemisen oireiden ja löydösten varalta.

Sakinaviiri

Sekä klaritromysiini että sakinaviiri ovat CYP3A:n substraatteja ja estäjiä, ja molempiin lääkeaineisiin kohdistuvista yhteisvaikutuksista on näyttöä. Kun 12 terveelle vapaaehtoiselle 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 maksimipitoisuus (C_{max}) 187 % verrattuna pelkän sakinaviirin antoon. Klaritromysiinin AUC- ja C_{max} -arvot olivat noin 40 % suuremmat kuin pelkkää klaritromysiiniä käytettäessä. Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos näiden kahden lääkkeen kyseisiä annoksia/valmistemuotoja käytetään samanaikaisesti vain rajallisen aikaa. Pehmeillä liivatekapseleilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä kovien sakinaviiriliivatekapseleiden käytön yhteydessä esiintyvistä vaikutuksista. Pelkällä sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä sakinaviiri/ritonaviirihoidon yhteydessä esiintyvistä vaikutuksista. Kun sakinaviiria käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon ritonaviirin mahdollinen vaikutus klaritromysiiniin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Klaritromysiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole vahvistettu. Hiirellä, rotalla, kaniinilla ja apinalla tehtyjen tutkimusten tulokset ovat vaihtelevia. Niiden perusteella alkion- tai

sikiönkehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei voida sulkea pois. Valmisteen käyttöä raskauden aikana ei siis suositella ilman huolellista hyöty-riskiarviointia.

Imetys

Klaritromysiinin käytön turvallisuutta imetyksen aikana ei ole vahvistettu. Klaritromysiini erittyy ihmisen rintamaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klaritromysiinin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Ennen kuin potilas ajaa autoa tai käyttää koneita, on otettava huomioon, että valmisteen käyttöön saattaa liittyä huimausta, kierto- ja huimausta, sekavuutta ja ajan ja paikan tajun heikkenemistä.

Näön heikentyminen ja näön hämärtyminen voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. Kohta 4.8)

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmän esiintyneitä klaritromysiinihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia sekä aikuisilla että lapsilla ovat vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja makuaistin muutokset. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja vastaavat makrolidiantibioottien tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia (ks. kohta 4.8 b).

Kliinisissä tutkimuksissa näiden ruoansulatuskanavan haittavaikutusten esiintyvyydessä ei havaittu merkittävää eroa riippuen siitä, oliko potilaalla jokin mykobakteeri-infektio.

b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset seuraavien valmistemuotojen osalta: välittömästi vapauttava tabletti, rakeet oraalisuspensiota varten, injektiokuiva-aine liuosta varten ja depottabletti.

Haittavaikutukset, joilla on ainakin mahdollinen yhteys klaritromysiinihoitoon, on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä, mikäli vakavuus voidaan määritellä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100, < 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\,000, < 1/100$	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Ihonalaiskudoksen tulehdus ¹ , kandidiaasi, gastroenteriitti ² , infektiot ³ , emätintulehdus	Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombosytomia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulosytoosi, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä⁵			Anafylaktistyyppinen reaktio ¹ Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio, angioedeema

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen	
Psykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³	Psykoottinen häiriö, sekavuus, depersonalisaatio, masennus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet
Hermosto		Makuaistin häiriöt, päänsärky, makuaistin muutokset	Tajunnan menetys ¹ , dyskinesia ¹ , huimaus, uneliaisuus ⁶ , vapina	Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, anosmia, parestesiat
Silmät				Näköhäiriöt (näön hämärtyminen) Näön heikentyminen.
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus	Kuurous
Sydän			Sydämenpysähdys ¹ , eteisvärinä ¹ , EKG:ssa todettava QT-ajan piteneminen ⁷ , lisälyönnit ¹ , sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia ⁷ , kammiotakykardia ⁷ , kammiovärinä
Verisuonisto		Vasodilataatio ¹		Verenvuoto ⁸
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹	
Ruoansulatuselimistö		Ripuli ⁹ , oksentelu, ylävatsavaivat, pahoinvointi, vatsakipu	Esofagiitti ¹ , ruokatorven refluksitauti ² , gastritti, peräaukon kipu ² , suutulehdus, kielitulehdus, vatsan pullotus ⁴ , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilma-vaivat	Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Kolestaasi ⁴ , maksatulehdus ⁴ , ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, GGT-arvon nousu ⁴	Maksan vajaatoiminta ¹⁰ hepatosellulaarinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma, voimakas hikoilu	Rakkulainen ihotulehdus ¹ , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ³	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁵ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁵ , lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, akne, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit ³ , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys ¹ lihaskipu ²	Rabdomyolyyysi ^{2,11} , myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus ¹ suurentunut veren ureapitoisuus ¹	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan laskimotulehdus ¹	Injektiokohdan kipu ¹ Injektiokohdan tulehdus ¹	Huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , astenia, rintakipu ⁴ , vilunväristykset ⁴ , väsymys ⁴	
Tutkimukset			Poikkeava albumiini-/globuliinisuhde ¹ AFOS-arvon nousu ⁴ , veren laktaattidehydrogenaasiarvojen nousu ⁴	INR-arvon nousu ⁸ , protrombiiniajan piteneminen 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 ”välittömästi vapauttava tabletti” käytön yhteydessä

^{5, 8, 10, 11, 12} Ks. kohta a)

^{6, 7, 9} Ks. kohta c)

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisen käytön yhteydessä on lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu yhteisvaikutuksista ja keskushermostovaikutuksista (esim. uneliaisuus ja sekavuus). Potilaan seuranta lisääntyneiden farmakologisten keskushermostovaikutusten varalta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

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

d. Pediatriset potilaat

Lapsille tarkoitettuja klaritromysiinisuspensioita on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6 kk – 12 v ikäisillä lapsilla. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota.

Haittavaikutusten yleisyyden, tyyppin ja vaikeusasteen voidaan odottaa olevan samanlaisia lapsilla kuin aikuisillakin.

e. Muut erityisryhmät

Immuunipuutteiset potilaat

AIDSia sairastavilla tai muuten immuunipuutteisilla potilailla, jotka käyttävät pitkäaikaisesti suuria klaritromysiiniannoksia mykobakteeri-infektioiden hoitoon, on usein vaikeaa erottaa mahdollisesti klaritromysiinin käyttöön liittyviä haittatapahtumia HIV-infektion tai muiden samanaikaisten sairauksien merkeistä.

1 000 mg ja 2 000 mg klaritromysiinin kokonaisvuorokausiannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmän ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuaiistin muutokset, vatsakipu, ripuli, ihottuma, ilmavaivat, päänsärky, ummetus, kuulohäiriöt ja ASAT- ja ALAT-arvojen nousu. Muita harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat hengenahdistus, unettomuus ja suun kuivuus. Haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 1 000 ja 2 000 mg käyttäneillä potilailla samaa luokkaa, mutta klaritromysiinin 4 000 mg kokonaisvuorokausiannoksella se oli noin 3–4-kertainen.

Näillä immuunipuutteisilla potilailla laboratorioarvojen arvioinnit tehtiin analysoimalla niitä arvoja, jotka olivat kyseisen testin kohdalla selvästi poikkeavia (ts. erittäin korkeita tai alhaisia). Näiden kriteerien perusteella noin 2–3 prosentilla potilaista, joiden klaritromysiiniannos oli 1 000 tai 2 000 mg/vrk, ASAT- ja ALAT-arvot olivat selvästi poikkeavan suuria ja valkosolu- ja verihiutalemäärät poikkeavan pieniä. Näissä kahdessa annostusryhmässä pienemmällä osalla potilaista myös veren ureatyppi oli koholla. 4 000 mg/vrk käyttäneillä potilailla kaikki poikkeavat arvot (paitsi valkosoluarvot) olivat hieman yleisempiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus Fimea pyytää ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-fimea.fi](http://www.fimea.fi) sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri. PL 55. FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet:

Ilmoitusten mukaan suurten klaritromysiini-määrien ottaminen suun kautta aiheuttaa todennäköisesti ruoansulatuskanavaoireita. Yksi potilas, jolla oli anamneesissa kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti 8 g klaritromysiiniä, ja hänelle kehittyi psyykkisen tilan muutoksia, vainoharhaisuutta, hypokalemia ja hypoksemia.

Yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset hoidetaan imeytymättömän lääkeaineen nopealla poistolla ja elintoimintoja tukevalla hoidolla.

Kuten muidenkin makrolidien kohdalla, hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät todennäköisesti juurikaan pienennä seerumin klaritromysiini-pitoisuutta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, makrolidit, ATC-koodi: J01FA09

Vaikutustapa:

Klaritromysiini on puolisynteettinen erytromysiini A -johdos. Sen antibakteerinen vaikutus perustuu siihen, että se sitoutuu herkkien bakteerien ribosomien 50S-alayksiköihin ja estää siten proteiinisynteesiä. Se tehoaa erittäin hyvin moniin aerobisiin ja anaerobisiin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin mikrobeihin.

Myös klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitilla on mikrobeja torjuvaa vaikutusta. Metaboliitin MIC-arvot ovat samaa luokkaa tai kaksi kertaa suurempia kuin kanta-aineen MIC-arvot. Poikkeuksen muodostaa *H. influenzae*, jonka suhteen 14-hydroksimetaboliitti on 2 kertaa aktiivisempi kuin kanta-aine.

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

Klaritromysiini jakautuu laajalti kehon kudoksiin ja nesteisiin. Koska se läpäisee kudokset hyvin, solunsisäiset pitoisuudet ovat suurempia kuin seerumipitoisuudet. Tärkeimpiä makrolidiaktiivisuuden ennustamiseen liittyviä farmakodynaamisia ominaisuuksia ei ole saatu täysin selville. Aika MIC-arvon yläpuolella ($T > MIC$) voi korreloida parhaiten klaritromysiinin tehon kanssa, mutta koska hengitysteiden kudoksissa ja epiteelien pintanesteissä todetut klaritromysiini-pitoisuudet ylittävät pitoisuudet plasmassa, plasmapitoisuuksiin perustuvien parametrien käyttö ei ehkä ennusta tarkasti hengitystieinfektioiden hoidossa saavutettavaa vastetta.

Resistenssimekanismit:

Makrolidiantibiootteihin kohdistuvat resistenssimekanismit liittyvät antibiootin vaikutuskohdan muuntumiseen tai perustuvat muunteluun ja/tai antibiootin aktiiviseen ulosvirtaukseen. Resistenssikehitys saattaa olla kromosomi- tai plasmidivälitteistä, indusoitua tai olla olemassa konstitutiivisesti. Makrolidiresistentit bakteerit tuottavat entsyymejä, joiden vaikutuksesta ribosomin RNA:ssa oleva residuaalinen adeniini metyloituu, jolloin antibiootin sitoutuminen ribosomiin estyy. Makrolidiresistentit mikrobit ovat yleensä ristiresistenttejä linkosamideille ja B-streptogramiinille ribosomaalisen sitoutumiskohdan metylaation vuoksi. Klaritromysiini kuuluu myös tämän entsyymin voimakkaimpiin indusoreihin. Lisäksi makrolidit vaikuttavat bakterioostaattisesti estämällä ribosomien peptidyyli transferaasia. Klaritromysiinin, erytromysiinin ja atsitromysiinin välillä on täydellinen ristiresistenssi. Metisilliinille resistentit stafylokokit ja penisilliinille resistentti *Streptococcus pneumoniae* ovat resistenttejä makrolideille, kuten klaritromysiinille.

Raja-arvot

Klaritromysiiniin on määritelty seuraavat raja-arvot, jotka erottavat herkäät organismit resistenteistä organismeista. Raja-arvot ovat EUCAST-toimikunnan (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät, 1.1.2012 (v. 2.0):

Patogeeni	Lajikohtaiset klaritromysiinin raja-arvot ^B	
	Herkkä ≤ (mg/l)	Resistentti > (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Streptococcus</i> -ryhmät A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	0,5
Muut streptokokit	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i> ^D	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Helicobacter pylori</i> ^C	0,25	0,5
Muut kuin lajikohtaiset raja-arvot ^A	IE	IE

A. Muut kuin lajikohtaiset raja-arvot on määritetty pääasiassa farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella, ja ne ovat yksilöityjen lajien MIC-jakaumista riippumattomia. Ne on tarkoitettu käytettäväksi vain muille kuin taulukossa tai alaviitteissä mainituille lajeille. Makrolidien, linkosamiinien ja streptogramiinien muiden kuin lajikohtaisten raja-arvojen laskennassa käytettävät farmakodynaamiset tiedot eivät kuitenkaan ole varmoja, mistä johtuu merkintä IE.

B. Erytromysiinin avulla voidaan määrittää luettelossa mainittujen bakteerien herkkyys muille makrolideille (asitromysiini, klaritromysiini ja roksitromysiini).

C. Raja-arvot perustuvat epidemiologisiin, villin tyypin populaation ja alennetun resistenssin isolaatit erottaviin raja-arvoihin (ECOFF).

D. Makrolidien MIC-arvojen ja kliinisen lopputuloksen välinen korrelaatio on heikko *H. influenzae* -bakteerin osalta. Sen vuoksi makrolidien ja vastaavien antibioottien raja-arvot on määritetty luokittelemalla villin tyypin *H. influenzae* välimuotoiseksi.

”IE” ilmaisee, ettei käytettävissä ole riittävää näyttöä siitä, että kyseinen laji soveltuu hyvin kyseisellä lääkkeellä hoidettavaksi. Sille on saatettu raportoida MIC-arvo, johon liittyy huomautus, mutta ei luokitusta S-, I- tai R-luokkaan.

Klaritromysiiniä käytetään *H. pylori* -bakteerin häätöön. Pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus (MIC) on ≤ 0,25 µg/ml, ja Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) on määrittänyt sen herkkien lajien raja-arvoksi.

Herkkyyys

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys tietyissä mikrobilajeissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen resistenssitilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla.

Patogeenit, joiden kohdalla resistenssi voi olla ongelma: resistenssin esiintyvyys on vähintään 10 % vähintään yhdessä EU-maassa.

Yleisesti herkäät lajit
Grampositiiviset aerobit
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Ryhmän F streptokokit
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobit

<p><i>Clostridium</i> spp. paitsi <i>C. difficile</i></p> <p>Muut mikro-organismit</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Clamydophila psitacci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium</i> spp.</p>
<p><u>Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma</u></p> <p>Grampositiiviset aerobit</p> <p><i>Enterococcus</i> spp.+ <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät ja metisilliiniresistentit+) <i>Staphylococcus epidermidis</i>+ Ryhmien A*, B, C ja G streptokokit <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>*+</p> <p>Gramnegatiiviset aerobit</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>§ <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Anaerobit</p> <p><i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.</p> <p><u>Luontaisesti resistentit mikrobit</u></p> <p>Gramnegatiiviset aerobit</p> <p><i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Anaerobit</p> <p><i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p>Muut mikrobit</p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i></p>

≥ 10 % resistentti vähintään yhdessä Euroopan unionin jäsenvaltiossa

* Laji, jota kohtaan teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa (jos herkkä)

+ Ilmaisee lajin, jolle on todettu suuri resistenssi (eli yli 50 %) vähintään yhdellä EU:n alueella tai maassa

§ Makrolidien ja vastaavien antibioottien raja-arvot on määritetty siten, että villin tyypin *H. influenzae* on luokiteltu välimuotoiseksi.

Muita tietoja

Streptococcus pneumoniae- ja *Streptococcus* spp. -bakteerien herkkyyttä klaritromysiiniille voidaan ennustaa erytromysiinitestauksen avulla.

Useimpien saatavana olevien, kontrolloitujen, satunnaistettujen kliinisten lääketutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että käyttämällä klaritromysiiniä 500 mg kahdesti päivässä yhdessä toisen antibiootin, kuten amoksisilliinin tai metrodinatsolin sekä esimerkiksi omepratsolin (sopivana määränä) 7 päivän ajan saavutetaan > 80 % onnistuminen *H. pylori*-bakteerin häädössä potilailla, joilla on maha-pohjukais-suolihaavoja. Kuten on odotettavissa, häätö onnistui selvästi harvemmin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa metrodinastoliresistentejä *H. pylori*-isolaatteja. Tämän vuoksi resistanssin esiintyvyyttä koskevat paikalliset tiedot ja paikalliset hoito-ohjeet on otettava huomioon valittaessa sopivaa yhdistelmää *H. pylori*-häätöä varten. Lisäksi potilailla, joilla on sitkeä infektio, on uutta hoito-ohjelmaa valittaessa otettava huomioon mahdollisuus toissijaisen resistenssin kehittymisestä antimikrobiselle aineelle.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

Suun kautta otettu klaritromysiini imeytyy ruoansulatuskanavasta (lähinnä jejunumista) nopeasti ja hyvin, mutta se käy läpi voimakkaan ensikierron metabolian. 250 mg klaritromysiinitabletin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Ruoka hidastaa imeytymistä hiukan mutta ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Klaritromysiinitabletit voidaan siis ottaa ruokailusta riippumatta. Kemiallisen rakenteensa (6-O-metyylierytromysiini) takia klaritromysiini ei juurikaan hajoa mahahapon vaikutuksesta. Kun aikuisille annettiin suun kautta 250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa, huippupitoisuudet plasmassa olivat 1–2 mikrog/ml. 500 mg x 2 klaritromysiiniannoksella huippupitoisuus plasmassa oli 2,8 mikrog/ml.

Kun klaritromysiiniä annettiin 250 mg kahdesti vuorokaudessa, mikrobiologisesti aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin huippupitoisuus plasmassa oli 0,6 mikrog/ml. Vakaa tila saavutetaan 2 hoitopäivän kuluttua.

Jakautuminen:

Klaritromysiini jakautuu hyvin eri aitioihin, ja sen arvioitu jakautumistilavuus on 200–400 l. Joissakin kudoksissa klaritromysiinipitoisuus muodostuu monta kertaa verenkierron pitoisuutta suuremmaksi. Suurentuneita pitoisuuksia on havaittu sekä risa- että keuhkokuksessa. Klaritromysiini jakautuu myös mahan limakalvoon.

Terapeuttisina pitoisuuksina klaritromysiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 80-prosenttisesti.

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Klaritromysiini metaboloituu nopeasti ja suuressa määrin maksassa. Pääasiallisia metaboliamekanismeja ovat N-dealkylaatio, oksidaatio ja stereospesifinen hydroksylaatio kohdassa C 14.

Klaritromysiinin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen, koska maksametabolian saturoituu suurilla annoksilla. Eliminaation puoliintumisaika oli 2–4 tuntia annoksella 250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa, ja se piteni 5 tuntiin annoksella 500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa. Aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin puoliintumisaika on 5–6 tuntia annoksella 250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa.

Radioaktiivisen klaritromysiinin annon jälkeen 70–80 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen. Noin 20–30 % klaritromysiinistä erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa. Tämä osuus suurenee annoksen suuretessa. Munuaisten vajaatoiminta suurentaa klaritromysiinin pitoisuuksia plasmassa, jos annosta ei pienennetä.

Arvioitu kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 700 ml/min ja munuaispuhdistuma noin 170 ml/min.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Heikentynyt munuaistoiminta johtaa klaritromysiinin ja aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Neljä viikkoa kestäneissä eläinkokeissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annokseen ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla ensimmäiset toksisuuden merkit havaittiin maksassa, jossa koiralla ja apinalla todettiin muutoksia 14 vuorokauden kuluessa. Tähän toksisuuteen liittyvän systeemisen altistuksen suuruutta ei tarkkaan tunneta, mutta toksiset annokset olivat selvästi suuremmat kuin ihmiselle suositellut hoitoannokset. Toksisuuden merkkejä havaittiin myös mahassa, kateenkorvassa ja muissa imukudoksissa sekä munuaisissa. Hoitoannosta lähellä olevilla annoksilla havaittiin silmien verestystä ja kyynelvuotoa vain koirilla. Kun annos oli 400 mg/kg/vrk, joillakin koirilla ja apinoilla havaittiin sarveiskalvon sameutta ja/tai turvotusta.

Kardiovaskulaarisia epämuodostumia havaittiin rotalla klaritromysiiniannostuksella 150 mg/kg/vrk. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa klaritromysiinillä ei ole havaittu olevan mutageenisia vaikutuksia. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa klaritromysiini suurensi keskenmenoriskiä kaniinilla 2 x kliinistä annosta suuremmalla laskimoon annettulla annoksella ja apinalla 10 x kliinistä annosta suuremmalla

suun kautta annetulla annoksella. Näihin annoksiin liittyi emoon kohdistuvaa toksisuutta. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu alkiotoksisuutta eikä teratogeenisuutta. Hiirellä 70 x kliinistä annosta suurempi annos aiheutti suulakihalkiota vaihtelevassa määrin (3–30 %).

Klaritromysiiniä on löytynyt imettävien eläinten maidosta.

Klaritromysiinille ei ole tehty karsinogeenisyystutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti
selluloosajauhe
vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
laktoosimonohydraatti
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 4000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/Al-läpipainopakkauksiin.

Läpipainopakkaukset on pakattu pahvirasioihin.

250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoost:

7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 30, 50, 60 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia

500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoost:

7, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 30, 42, 50, 56, 60, 100 tai 140 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

250 mg: 17648
500 mg: 17649

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.02.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.02.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.06.2018