

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeclar OD 500 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 500 mg klaritromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 tabletti sisältää 115 mg laktoosimonohydraattia.

Tabletin natriumpitoisuus: 1 tabletti sisältää 15,3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

Keltainen, soikea säädellysti vapauttava tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Zeclar OD on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille seuraavien sille herkkien mikrobien aiheuttamien infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

- alahengitystieinfektiot, kuten bronkiitti ja pneumonia (ks. kohta 4.4)
- ylähengitystieinfektiot, kuten sinuiitti ja faryngiitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten follikuliitti, selluliitti ja ruusu (ks. kohta 4.4).

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset: Zeclar OD:n tavallinen annossuositus aikuisille on yksi 500 mg:n säädellysti vapauttava tabletti vuorokaudessa aterian yhteydessä otettuna. Vaikeammassa infektiossa vuorokausiannos voidaan nostaa kahteen 500 mg:n säädellysti vapauttavaan tablettiin, jotka otetaan kerta-annoksena. Annos otetaan joka päivä samaan aikaan. Tabletit niellään kokonaisina. Hoidon tavallinen kesto on 6–14 vuorokautta.

Pediatriset potilaat

Yli 12-vuotiaat lapset: Kuten aikuiset.

Alle 12-vuotiaat lapset: Zeclar OD -tablettien käyttöä ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla.

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu lapsille tarkoitetun klaritromysiinisuspension käyttöä 6 kk–12 v:n ikäisillä lapsilla. Zeclar OD -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota (rakeita oraalisuspensiota varten).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tavallinen suositeltu annos on 250 mg kerran vuorokaudessa. Koska säädellysti vapauttavaa tablettia ei voi puolittaa pitää sen sijaan käyttää nopeavaikutteisia tabletteja. Vaikeammissa infektioissa suositeltu annos on yksi 500 mg säädellysti vapauttava tabletti päivässä.

Annoksen säätö ei ole tarpeen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30-60 ml/min) sairastaville potilaille.

Hoidon tavanomainen kesto on 6–14 vuorokautta. Näiden potilaiden ei tule jatkaa hoitoa yli 14 vuorokautta.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys makrolidiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiinin ja seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista: astemitsoli, sisapridi, pimotsidi ja terfenadiini, sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa QT-ajan pidentymistä ja sydämen rytmihäiriöitä, mm. kammiotakykardiaa, kammioväriä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin ja ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista.

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti ergotalkaloidien (esim. ergotamiini tai dihydroergotamiini) kanssa on vasta-aiheista, sillä tällöin voi esiintyä ergotalkaloidien aiheuttamaa toksisuutta (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiiniä ei tule antaa potilaille, joilla on hypokalemia (riski QT-ajan pidentymiselle) (ks. kohta 4.4).

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on ollut QT-ajan pidentymistä (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen) tai kammioarytmioita, kuten kääntyvien kärkien takykardia (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 (lovastatiini ja simvastatiini)**, koska tämä suurentaa myopatian, myös rabdomyolyysin, riskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiini on vasta-aiheinen, jos potilaalla on samanaikaisesti vaikea maksan vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriö.

Klaritromysiiniä, kuten muitakaan vahvoja CYP3A4:n estäjiä ei saa käyttää kolkisiinia saaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4. Varoitukset 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 erittyy pääasiassa maksan kautta. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa tätä antibioottia potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa klaritromysiiniä potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

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 on neuvottava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyy maksasairauden oireita ja löydöksiä, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aristusta.

Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu lähes kaikkia mikrobilääkkeitä, myös klaritromysiiniä, käytettäessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen.

Lähes kaikkien antibioottien käyttöön on raportoitu liittyneen *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista hengenvaaralliseen koliittiin. Antibioottien käyttö vaikuttaa paksusuolen normaaliflooraan, mikä voi johtaa *C. difficile* liikakasvuun.

C. difficile aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon, jos antibioottien käytön yhteydessä ilmenee ripulia. *C. difficile* aiheuttamaa ripulia on raportoitu ilmenneen jopa kaksi kuukautta antibioottien annostelun jälkeen, minkä vuoksi esitiedot on arvioitava huolellisesti. Klaritromysiinihoidon lopettamista on harkittava käyttöaiheesta riippumatta. Mikrobiologiset testit pitää tehdä ja asianmukainen hoito aloittaa. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei saa käyttää.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kolkisiinimyrkytyksiä, kun klaritromysiiniä ja kolkisiinia on käytetty samanaikaisesti, etenkin iäkkäille potilaille ja/tai potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Kolkisiinin ja klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden, etenkin aminoglykosidien, kanssa. Kuuloa ja tasapainoelimen toimintaa on seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen.

Kardiovaskulaariset tapahtumat:

Makrolideilla, kuten klaritromysiinillä, toteutetussa hoidossa on esiintynyt sydämen repolarisaation ja QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riski (ks. kohta 4.8). Siten koska kammioarytmioiden riski (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien) saattaa seuraavissa tilanteissa olla suurentunut, on noudatettava varovaisuutta annettaessa klaritromysiiniä seuraaville potilaille:

- potilaille, joilla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä tai kliinisesti merkittävä bradykardia
- potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriö, kuten hypomagnesemia. Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on hypokalemia (ks. kohta 4.3)
- potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5)
- klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
- potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen QT-ajan pidentyminen tai anamneesissa kammioarytmioita (ks. kohta 4.3) ei saa käyttää klaritromysiiniä.

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 aiheellisenä vain joidenkin iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa. Näitä ovat esim. *Corynebacterium minutissimum*-mikrobin aiheuttamat infektiot, akne, ruusu ja tilanteet, joissa penisilliiniä ei voida käyttää.

Vakavien akuuttien yliherkkyydsreaktioiden, kuten anafylaksin, vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten (kuten akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymän, toksisen 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):

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti lovastatiinin eikä simvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiiniä määrätään yhdessä muiden statiinien kanssa. On ilmoitettu raskauden tapauksia potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja merkkien varalta. Tilanteissa, joissa ei voida välttää klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Sellaisen statiinin käyttöä voidaan harkita, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini:

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (kuten sulfonyyliureoiden) ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkitsevää hypoglykemiaa. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat antikoagulantit:

Klaritromysiinin ja varfariinin samanaikaiseen käyttöön liittyy vakava verenvuotoriski, INR-arvon (International Normalized Ratio) ja protrombiiniajan merkitsevä suurenemisen riski (ks. kohta 4.5). INR-arvoja ja protrombiiniaikaa pitää seurata tiheästi, kun potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavia antikoagulantteja.

Kuten muitakin antibiootteja käytettäessä, pitkäaikainen käyttö voi suurentaa ei-herkkien bakteerien ja sienten määrää potilaan elimistössä. Jos potilaille kehittyy superinfektio, hänelle on tarjottava asianmukaista hoitoa.

Mahdollinen ristiresistenssi klaritromysiinin ja muiden makrolidien sekä linkomysiinin ja klindamysiinin kesken on otettava huomioon.

Apuaineet

Yksi tabletti sisältää 115 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Yksi tabletti sisältää 15,3 mg (0,665 mmol) natriumia. Jos potilas ottaa kaksi lääkeainetta säädellysti vapauttavaa tablettia kerran vuorokaudessa, potilaan saama natriumin määrä (30,6 mg annosta kohti) on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Sisapridi, pimotsidi, astemitsoli ja terfenadiini

Sisapridipitoisuuksien on ilmoitettu suurentuneen, kun klaritromysiiniä ja sisapridia on käytetty samanaikaisesti. Tämä voi johtaa QT-ajan pidentymiseen ja sydämen rytmihäiriöihin (mm. kammiotakykardia, kammiövärinä ja kääntyvien kärkien takykardia). Samanlaisia reaktioita on havaittu myös potilailla, jotka ovat käyttäneet klaritromysiiniä ja pimotsidia yhtä aikaa (ks. kohta 4.3).

Makrolidien on ilmoitettu vaikuttaneen terfenadiinin metaboliaan ja johtaneen terfenadiinipitoisuuksien suurenemiseen, johon on joskus liittynyt sydämen rytmihäiriöitä (esim. QT-ajan pidentyminen, kammiotakykardia, kammiövärinä ja kääntyvien kärkien takykardia) (ks. kohta 4.3). Tutkimuksessa, johon osallistui 14 tervettä koehenkilöä, klaritromysiinin ja terfenadiinin samanaikainen anto suurensi terfenadiinin happometaboliitin pitoisuuksia seerumissa 2–3-kertaisiksi ja pidensi QT-aikaa. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti havaittavaa vaikutusta. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu myös astemitsolin ja muiden makrolidien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Ergotalkaloidit

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saadut raportit viittaavat siihen, että klaritromysiinin käyttöön samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa on liittynyt akuuttia ergotismia, jonka oireina ovat vasospasmi sekä ääreisosien ja muiden kudosten (mm. keskushermoston) iskemia. Klaritromysiinin ja ergotalkaloidien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Suun kautta otettava midatsolaami

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 7-kertaiseksi. Suun kautta annettavan midatsolaamin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska ne metaboloituvat laajalti CYP3A4-entsyymin välityksellä ja samanaikainen klaritromysiinihoito nostaa niiden plasmapitoisuutta. Tämä suurentaa myopatian, mukaan lukien rbdomyolyysi, riskiä. Rbdomyolyysiä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Jos klaritromysiinin käyttöä ei voida välttää, pitää lovastatiini- tai simvastatiinihoito keskeyttää klaritromysiinihoitokuurin ajaksi.

Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä klaritromysiiniä statiinien kanssa. Tilanteissa, joissa klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin voidaan harkita sellaisen statiinin käyttöä, joka ei ole riippuvainen CYP3A-metaboliasta (esim. fluvastatiini). Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja merkkien varalta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin

CYP3A-indusorit (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) voivat indusoida klaritromysiinin metaboliaa, jolloin klaritromysiinipitoisuudet voivat laskea alle terapeuttisen tason 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 pienenemiseen ja uveiittiriskin suurenemiseen.

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

Flukonatsoli

Kun 21 terveelle vapaaehtoiselle 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 %. Lääkkeen aktiivisen metaboliitin, 14(R)-hydroksiklaritromysiinin, vakaan tilan pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi flukonatsolin samanaikaisen annon yhteydessä. Klaritromysiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

Ritonaviiri

Farmakokinetiikan tutkimus osoitti, että ritonaviiriin (200 mg 8 tunnin välein) ja klaritromysiinin (500 mg 12 tunnin välein) samanaikainen käyttö esti klaritromysiinin metaboliaa huomattavasti. Ritonaviirin samanaikainen käyttö suurensi klaritromysiinin C_{max} -arvoja 31 %, C_{min} -arvoja 182 % ja AUC-arvoja 77 %. 14-OH-klaritromysiinin muodostus estyi käytännössä täysin. Klaritromysiinin terapeutinen leveys on suuri, joten annosmuutokset eivät todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

Jos potilaalla on kuitenkin munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannosta pitää pienentää 50 %.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset klaritromysiinitabletit, klaritromysiiniannospussit tai klaritromysiinisuspensio lapsille; kaikkia valmistemuotoja ei välttämättä ole myynnissä).

Yli 1 000 mg/vrk:n klaritromysiiniannoksia ei saa käyttää samanaikaisesti proteaasineestäjien kanssa.

Annoksen muuttamista samaan tapaan pitää harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiriä käytetään muiden HIV-proteaasineestäjien, kuten atatsanaviiriin tai sakinaviiriin, farmakokinetiikan tehosteaineena (ks. kohta Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset).

Efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

Voimakkaat CYP450-entsyymien indusorit, kuten efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini, voivat nopeuttaa klaritromysiinin metaboliaa ja pienentää näin sen pitoisuuksia plasmassa. Toisaalta mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14(R)-hydroksiklaritromysiinin, pitoisuudet suurenevät. Klaritromysiinin ja 14(R)-hydroksiklaritromysiinin mikrobiologisissa vaikutuksissa eri bakteereihin on kuitenkin eroja, joten klaritromysiinin ja entsyymi-indusorien samanaikainen anto voi heikentää tavoiteltua hoitovaikutusta.

Etraviriini

Etraviriini laski altistumista klaritromysiinille, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus nousi. Koska 14-OH-klaritromysiinillä on pienempi aktiviteetti *Mycobacter avium*-kompleksin (MAC) suhteen, voi kokonaisaktiviteetti tämän patogeenin suhteen olla muuttunut. Siksi pitäisi harkita vaihtoehtoista hoitoa klaritromysiinille hoidettaessa MAC:ia.

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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 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 turvallinen pitoisuusalue on kapea (esim. karbamatsepiini) ja/tai substraatti metaboloituu suuressa määrin tämän entsyymin vaikutuksesta.

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

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

Rytmihäiriöläkkeet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kääntyvien kärkien takykardiaa, kun klaritromysiiniä on käytetty yhdessä kinidiinin tai disopyramidin kanssa. Potilaan EKG:tä pitää seurata QT-välin pidentymisen varalta, kun klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa. Myös näiden lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa pitää seurata.

Hypoglykemiaa on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, kun klaritromysiiniä on käytetty yhdessä disopyramidin kanssa. Tästä johtuen veren sokeriarvoja pitää seurata klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisen käytön aikana.

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet/ insuliini

Tiettyjä suun kautta otettavia diabetesläkkeitä käytettäessä, esim. nateglinidi ja repaglinidi, klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymin esto saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. 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 fosfodiesteriinin 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 fosfodiesteriinin estäjille. Sildenafilin, tadalafiilin ja vardenafiilin annostuksen pienentämistä pitää

harkita, jos samanaikaisesti käytetään klaritromysiiniä.

Teofylliini, karbamatsepiini

Kliinisten tutkimustulosten mukaan veren teofylliini- ja karbamatsepiinipitoisuudet suurenevät lievästi mutta tilastollisesti merkitsevästi ($p \leq 0,05$), kun näitä lääkkeitä annettiin samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Annoksen pienentämistä on ehkä harkittava.

Suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. varfariini, asenokumaroli)

Yksittäisissä tapauksissa suun kautta otettavien antikoagulanttien farmakologiset vaikutukset ja jopa toksiset vaikutukset voivat voimistua, jos suun kautta otettavia antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

INR-arvoja tai protrombiiniaikoja on seurattava tarkoin, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että suun kautta otettavia antikoagulantteja.

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-metabolioijia.

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi. Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa myös midatsolaamia laskimoon, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti siltä varalta, että annosmuutokset ovat tarpeen. Kun midatsolaamia annetaan suuonteloon, jolloin lääkkeen presysteeminen eliminaatio saatetaan ohittaa, aiheutuvat yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti samanlaisia kuin on todettu annettaessa midatsolaamia laskimoon, mutta eivät samanlaisia kuin annettaessa midatsolaamia suun kautta. 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.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lääkkeiden yhteisvaikutuksista ja keskushermostoon kohdistuneista vaikutuksista (esim. uneliaisuus ja sekavuus), kun klaritromysiiniä on käytetty samanaikaisesti triatsolaamin kanssa. Potilaita on aiheellista seurata keskushermostoon kohdistuvien farmakologisten vaikutusten voimistumisen varalta.

Ei ole olemassa *in vivo* -tietoja ihmisellä klaritromysiinin ja seuraavien lääkkeiden yhteisvaikutuksista: aprepitantti, eletriptaani, halofantriini ja tsiprasidoni. *In vitro* -tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että nämä lääkkeet ovat CYP3A:n substraatteja, joten varovaisuutta on noudatettava, kun niitä annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

Eletriptaania ei pidä antaa samanaikaisesti CYP3A-estäjien, kuten klaritromysiinin, kanssa.

CYP3A-estäjien, kuten klaritromysiinin, yhteisvaikutuksista seuraavien lääkkeiden kanssa on saatu spontaaneja tai julkaistuja raportteja: siklosporiini, takrolimuusi, metyyliprednisoloni, vinblastiini ja silostatsoli.

Muut yhteisvaikutukset

Aminoglykosidi

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden, etenkin 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.

Klaritromysiinin ja kolkisiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Digoksiini

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

Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää vakaan tilan tsidovudiinipitoisuuksia.

Klaritromysiinin arvellaan vaikuttavan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin imeytymiseen, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin ottamisen välillä aina 4 tunnin tauko.

Tätä yhteisvaikutusta ei nähtävästi esiinny HIV-positiivisilla lapsipotilailla, joille annetaan suspensiomuotoista klaritromysiiniä ja sen lisäksi tsidovudiinia tai didanosiniä. Yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, jos klaritromysiini annetaan infuusiona laskimoon.

Fenytoiini ja valproaatti

Spontaaniin 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 kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto kaksinkertaisti klaritromysiinialtistuksen ja pienensi 14(R)-hydroksiklaritromysiinialtistusta 70 %, kun taas atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %.

Klaritromysiinin terapeutinen leveys on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole

tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannostusta pitää pienentää 50 %.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset klaritromysiinitabletit, klaritromysiiniannospussit tai klaritromysiinisuspensio lapsille; kaikkia valmistemuotoja ei välttämättä ole myynnissä).

Yli 1 000 mg/vrk:n klaritromysiiniannoksia ei tule käyttää samanaikaisesti proteaasineistäjien kanssa.

Kalsiumkanavan salpaajat

Varovaisuutta on noudatettava kun CYP3A4:n kautta metaboloituvia kalsiumkanavan salpaajia (esim. verapamiili, amlodipiini, diltiatseemi) ja klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti hypotensio riskin vuoksi. Yhteisvaikutuksen seurauksena klaritromysiinin sekä kalsiumkanavan salpaajan plasmapitoisuudet saattavat suurentua. Klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on todettu alhaista verenpainetta, bradyarytmioita ja maitohappoasidoosia.

Itrakonatsoli

Sekä klaritromysiini että itrakonatsoli ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiini voi suurentaa itrakonatsolin pitoisuuksia plasmassa ja itrakonatsoli taas klaritromysiinin pitoisuuksia plasmassa. Jos potilas käyttää samanaikaisesti itrakonatsolia ja klaritromysiiniä, häntä pitää seurata tarkoin farmakologisten vaikutusten voimistumisen tai pitenemisen merkkien ja oireiden varalta.

Sakinaviiri

Sekä klaritromysiini että sakinaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa.

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 rajallisen ajan samanaikaisesti.

Pehmeillä liivatekapseleilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä vaikutuksista, joita havaitaan sakinaviirin kovia liivatekapseleita käytettäessä. Tehostamattomalla sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä vaikutuksista, joita havaitaan sakinaviiri-/ritonaviirihoiton yhteydessä. Kun sakinaviiri otetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon ritonaviirin mahdollinen vaikutus klaritromysiiniin (ks. kohta Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin, edellä).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Klaritromysiinin turvallisuutta raskauden aikana käytettynä ei ole varmistettu. Erilaisiin hiirellä, rotalla, kaniinilla ja apinalla saatuihin tuloksiin perustuen alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Siksi käyttöä raskauden aikana ei suositella

ilman, että etuja punnitaan huolellisesti riskiä vasten.

Imetys

Klaritromysiinin käytön turvallisuutta imeväisten imetysaikana ei ole varmistettu.

Klaritromysiini erittyy ihmisen rintamaitoon.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

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

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

b. Haittavaikutusten yhteenvedotaulukko

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; depottabletti ja säädellysti vapauttava tabletti.

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 $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	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 , trombositopenia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulosytoosi, trombositopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktistyyppiset reaktiot ¹ , yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot, angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³	Psykoottiset häiriöt, sekavuus ⁵ , depersonalisaatio, masennus, ajan- ja paikantajun

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
				heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet, mania
Hermosto		Dysgeusia, päänsärky, makuaisin häiriöt	Tajunnanmenety ¹ , liikehäiriöt ¹ , huimaus, uneliaisuus ⁵ , vapina	Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus	Kuurous
Sydän			Sydämenpysähdys ¹ , eteisvärinä ¹ , QT-ajan pidentyminen, lisälyönnit ¹ , sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä
Verisuonisto		Vasodilataatio ¹		Verenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina			Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹	
Ruoansulatus- elimistö		Ripuli, oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu	Esofagiitti ¹ , ruokatorven refluksitauti ² , gastriitti, peräaukon kipu ² , stomatiitti, glossiitti, vatsan turvotus ⁴ , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat	Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Kolestaasi ⁴ , maksatulehdus ⁴ , kohonneet ALAT- arvot, kohonneet ASAT-arvot, kohonneet GT-arvot ⁴	Maksan vajaatoiminta, hepatosellulaarinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, voimakas hikoilu	Rakkulainen ihotulehdus ¹ , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ³	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi; Stevens– Johnsonin oireyhtymä; toksinen epidermaalinen nekrolyysi; lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systemisiä oireita (DRESS); akne
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit ³ , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys ¹ , lihaskipu ²	Rabdomyolyyysi ^{2,6} , myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Veren kreatiniiniarvojen nousu ¹ , veren urea- arvojen nousu ¹	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti
Yleisoireet ja antopaikassa	Injektiokohdan laskimo-	Injektiokohdan kipu ¹ ,	Huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , astenia,	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
todettavat haitat	tulehdus ¹	injektiokohdan tulehdus ¹	rintakipu ⁴ , vilunväristykset ⁴ , väsymys ⁴	
Tutkimukset			Poikkeava albumiini- /globuliinisuhde ¹ , AFOS-arvon nousu ⁴ , veren laktatidehydro- genaasiarvojen nousu ⁴	INR-arvon nousu, protrombiinia ja pidentyminen, poikkeava virtsan väri

*Koska nämä haitat ovat tulleet esille vapaaehtoisesti raportoituina tuntemattomasta määrästä potilaita, aina ei ole mahdollista luotettavasti määrittää haittojen esiintymistiheyttä tai niiden syy-yhteyttä lääkealtistukseen. Arvioitu potilasaltistus klaritromysiiniin on enemmän kuin yksi miljardia potilashoitopäivää.

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

^{5,6} Ks. kohta c)

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan laskimotulehdus, injektiokohdan kipu ja injektiokohdan tulehdus liittyvät vain laskimoon annettavaan klaritromysiiniin.

Joissakin rabdomyolyyysiä koskeneissa raporteissa klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin tunnetusti liittyy rabdomyolyyysiä, kuten statiinit, fibraatit, kolkisiini tai allopurinoli (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).

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

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

d. Pediatriset potilaat

Lapsille tarkoitettuja klaritromysiinisuspensioita on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6 kk–12 v:n 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/vrk:n ja 2 000 mg/vrk:n klaritromysiinikokonaisannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuuain 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 mg:aa ja 2 000 mg:aa käyttäneillä potilailla samaa luokkaa, kun taas 4 000 mg:n klaritromysiinikokonaisannoksella se oli noin 3–4-kertainen.

Näillä immuunipuutteisilla potilailla laboratorioarvojen arvioinnit tehtiin analysoimalla niitä arvoja, jotka olivat kyseisen testin kohdalla selvästi poikkeavia (ts. erittäin suuria tai pieniä). 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 ureatyyppi 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 lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Saadut ilmoitukset viittaavat siihen, että suuret klaritromysiiniannokset voivat aiheuttaa gastrointestinaalioireita. Eräs potilas, jolla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti 8 g klaritromysiiniä, joka aiheutti psyykkisen statuksen muutoksen, paranoidista käyttäytymistä, hypokalemiaa ja hypokseemiaa.

Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia tulisi hoitaa mahahuuhtelulla ja elintoimintoja tukevalla toimenpiteillä. Kuten muidenkaan makrolidien kohdalla, hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi eivät oletettavasti alenna seerumin klaritromysiinipitoisuuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet

ATC-luokitus

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

Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on makrolidien ryhmään kuuluva antibiootti, jonka antibakteerinen vaikutus johtuu proteiinisynteesin estymisestä lääkkeelle herkissä bakteereissa. Klaritromysiini sitoutuu selektiivisesti bakteeriribosomien 50S-alayksikköön ja estää näin aktivoituneiden aminohappojen translokaatiota.

Klaritromysiinillä on bakterisidinen vaikutus moniin eri bakteerikantoihin. Näitä ovat mm. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* ja *M. intracellulare*.

Myös klaritromysiinin 14(R)-hydroksimetaboliitilla (kanta-aineen aineenvaihduntatuote ihmisellä) on mikrobeja torjuvaa vaikutusta. Useimpien mikrobien, mm. *Mycobacterium*-lajien, kohdalla metaboliitti on kanta-ainettaan heikkotehoisempi. Poikkeuksen muodostaa *Haemophilus influenzae*, jonka suhteen metaboliitin teho on 1–2 kertaa suurempi kuin kanta-aineen. Klaritromysiinin ja sen metaboliitin yhdistelmällä on todettu kannasta riippuvaista additiivista tai synergististä vaikutusta sekä *in vitro* että *in vivo*.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Klaritromysiini jakautuu suuressa määrin elimistön kudoksiin ja nesteisiin. Se hakeutuu voimakkaasti kudoksiin, joten sen pitoisuudet solun sisällä ovat suuremmat kuin seerumissa.

Klaritromysiinin pitoisuudet risakudoksessa ja keuhkokudoksessa ovat 2–6 kertaa suuremmat kuin seerumissa. Nopeavaikutteisilla tableteilla tehdyissä tutkimuksissa havaitut pitoisuudet kudoksissa ja seerumissa esitetään alla.

Klaritromysiinipitoisuuden keskiarvo (annos 250 mg x 2)		
Kudostyyppi	Kudos	Seerumi
Risakudos	1,6 mikrog/g	0,8 mikrog/ml
Keuhko	8,8 mikrog/g	1,7 mikrog/ml

Suun kautta otettujen säädellysti vapauttavien klaritromysiinitablettien farmakokinetiikkaa ihmisellä on tutkittu aikuisilla (ks. kohta 5.2) ja verrattu nopeavaikutteisiin 250 mg:n ja 500 mg:n klaritromysiinitabletteihin. Samansuuruiset kokonaisvuorokausiannokset johtivat samanlaisiin AUC-arvoihin eli samanlaiseen imeytymiseen. Samanlaisten AUC-arvojen vuoksi säädellysti vapauttavilla ja nopeavaikutteisilla klaritromysiinitableteilla saavutetaan todennäköisesti samanlaisia lääkepitoisuuksia kudoksissa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että hengitysteiden limakalvoeritteen klaritromysiinipitoisuudet olivat säädellysti vapauttavien tablettien annostelun jälkeen yli 1 mikrog/ml 24 tunnin ajan ja yli 10 mikrog/ml enintään 18 tunnin ajan. Useimmilla henkilöillä hengitysteiden limakalvoeritteen klaritromysiinipitoisuudet olivat noin 30 kertaa suuremmat kuin lääkkeen pitoisuudet plasmassa, eikä pitoisuuksien suhde näyttänyt olevan riippuvainen valmistemuodosta eikä arviointiajankohdasta. Säädellysti vapauttavia tabletteja käytettäessä todettiin yli 40 mikrog/ml:n huippupitoisuuksia kudoksessa, mikä osoittaa, että klaritromysiini hakeutuu suuressa määrin keuhkokudokseen. Pitoisuus ylittää selkeästi kaikkien yleisten avoimitoperäisten hengitystiepatogeenien MIC-arvot (pienimmät mikrobin kasvua estävät pitoisuudet).

Klaritromysiini kumuloituu suuressa määrin alveolien makrofageihin, joissa sen pitoisuus on useimmilla henkilöillä noin 100–600 kertaa suurempi kuin plasmassa ja noin 4–18 kertaa suurempi kuin hengitysteiden limakalvoeritteessä. 14(R)-hydroksiklaritromysiinin pitoisuudet alveolien makrofageissa eivät olleet kaikilla henkilöillä mitattavissa, ja niissä esiintyi suurta vaihtelua. Ne olivat kuitenkin yleisesti ottaen samankaltaisia sekä säädellysti vapauttavia että nopeavaikutteisia tabletteja käytettäessä. Pitoisuudet olivat suurempia alveolien makrofageissa kuin plasmassa, mutta metaboliitti ei kumuloitunut niihin yhtä voimakkaasti kuin kanta-aine klaritromysiini.

Resistenssimekanismi

S. pneumoniae-, *S. pyogenes*- ja *S. aureus*-mikrobien hankinnainen resistenssi välittyy lähinnä kahden päämekanismin kautta (*erm*- ja *mef*- tai *msr*-mekanismit).

erm-mekanismissa ribosomi metyloituu erään entsyymien vaikutuksesta, mikä estää mikrobilääkkeen sitoutumisen ribosomiin. Toisessa, ns. *mef*- tai *msr*-mekanismissa mikrobilääke pumppautuu ulos solusta ennen kuin se ehtii sitoutua kohderibosomiinsa. *Moraxella*- ja *Haemophilus*-lajeilla ei ole havaittu hankinnaisia resistenssimekanismeja. Makrolidiresistenssin mekanismit tehoavat yhtä hyvin laktonirenkaaltaan sekä 14- että 15-atomisiin makrolideihin, esimerkiksi erytromysiiniin, klaritromysiiniin, roksitromysiiniin ja atsitromysiiniin. Penisilliiniresistenssin mekanismeilla ei ole yhteyttä makrolidiresistenssin mekanismiin.

erm-välitteiseen ristiresistenssiin makrolidien (kuten klaritromysiinin) ja linkosamidien (kuten linkomysiinin ja klindamysiinin) välillä on aiheellista kiinnittää huomiota.

Klaritromysiinillä on antagonistinen vaikutus beetalaktaamiantibioottien bakteereja torjuvaan vaikutukseen. Se vaikuttaa antagonistisesti myös linkomysiinin ja klindamysiinin vaikutuksiin ainakin *in vitro*.

Raja-arvot

European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on määritelty klaritromysiinille seuraavat raja-arvot, joiden avulla herkät mikrobit voidaan erottaa resistentistä.

Raja-arvot (MIC, mikrog/ml)		
Mikrobi	Herkkä (\leq)	Resistentti ($>$)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mikrog/ml	2 mikrog/ml
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mikrog/ml	32 mikrog/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml

Klaritromysiiniä käytetään *H. pylori*n hävittämiseen. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) on määrittänyt herkkien kantojen MIC-arvoksi $\leq 0,25$ mikrog/ml.

Hankinnaisen resistenssin vallitsevuus eri lajeilla vaihtelee maantieteellisesti ja ajan myötä, ja paikallisiin resistenssitietoihin on hyvä tutustua etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Jos paikallinen resistenssiprevalenssi on sellainen, että lääkkeen teho ainakin joihinkin infektioyyppeihin on kyseenalainen, on aiheellista konsultoida asiantuntijaa tarpeen mukaan.

Klaritromysiini vaikuttaa tehokkaasti moniin aerobisiin, anaerobisiin, grampositiivisiin, gramnegatiivisiin ja hapolle resistentteihin bakteereihin.

14(R)-hydroksiklaritromysiini tehoaa kanta-ainettaan paremmin *Haemophilus influenzae* -mikrobiin. *In vitro* -tutkimukset ovat antaneet viitteitä siitä, että 14(R)-hydroksiklaritromysiinillä ja kanta-aineella on additiivinen vaikutus *H. influenzae* -mikrobiin.

Luokka 1: herkäät mikrobit		
Grampositiiviset	Gramnegatiiviset	Muut
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> , F-ryhmä	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> [§] <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Luokka 2: mikrobit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma#		
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti tai herkkä*)+ <i>Staphylococcus</i> , koagulaasinegatiivinen+ <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> , B-, C- ja G-ryhmät <i>Streptococcus</i> spp.		
Luokka 3: luontaisesti resistentit mikrobit		
<i>Enterobacteriaceae</i> Gramnegatiiviset saavat, jotka eivät pysty fermentoimaan laktoosia		
* lajit, joihin kohdistuva teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa (jos ne ovat lääkkeelle herkkiä)		
§ raja-arvot makrolideille ja niiden tyyppisille antibiooteille asetettiin siten, että villin tyyppin <i>H. influenzae</i> luokituu kohtalaisen herkäksi		
+ lajit, joiden kohdalla on todettu suuria (yli 50 %) resistenssiprosentteja vähintään yhdessä EU-maassa / vähintään yhdellä alueella EU:ssa		
# ≥ 10 % resistenssi ainakin yhdessä EU-maassa		

5.2. Farmakokineetiikka

Suun kautta annetun säädellysti vapauttavan klaritromysiinin kinetiikkaa on tutkittu aikuisilla ihmisillä, joilla sitä on verrattu 250 mg:n ja 500 mg:n nopeavaikutteisiin klaritromysiinitabletteihin. Samansuuruisten vuorokausiannosten imeytymisasteet vastaavat toisiaan. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Odottamatonta kumuloitumista ei havaittu juuri lainkaan, eikä metabolinen eliminaatio muuttunut millään lajilla toistuvan annostelun jälkeen. Lääkkeellä havaitun vastaavan imeytymisen perusteella voidaan seuraavia *in vitro*- ja *in vivo*-tuloksia soveltaa myös valmisteiden säädellysti vapauttavaan muotoon.

In vitro: Koetulokset osoittivat, että klaritromysiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin keskimäärin noin 70-prosenttisesti, kun pitoisuudet ovat 0,45–4,5 mikrog/ml. Kun pitoisuudet olivat 45,0 mikrog/ml, proteiiniin sitoutuminen väheni 41 %:iin, mikä voi johtua sitoutumiskohtien kyllästymisestä. Tätä ilmeni kuitenkin vain pitoisuuksilla, jotka ylittävät merkittävästi terapeuttiset pitoisuudet.

In vivo: Klaritromysiinipitoisuudet kaikissa kudoksissa keskushermostoa lukuun ottamatta olivat moninkertaiset verrattuna plasmasta mitattuihin lääkeainepitoisuuksiin. Suurimmat pitoisuudet havaittiin maksa- ja keuhkokudoksessa, jossa lääkeainepitoisuus oli 10–20 kertaa korkeampi kuin plasmassa.

Klaritromysiinin farmakokineetiikka on ei-lineaarista. Kun ruokailun jälkeen potilaille annettiin 500 mg säädellysti vapauttavaa klaritromysiiniä vuorokaudessa, klaritromysiinin huippupitoisuus plasmassa oli 1,3 mikrog/ml ja sen aktiivisen metaboliitin (14-hydroksi-klaritromysiinin) huippupitoisuus 0,48 mikrog/ml. Kun annos nostettiin 1 000 mg:aan vuorokaudessa, vakaan tilan plasmapitoisuudet olivat 2,4 mikrog/ml ja 0,67 mikrog/ml. Klaritromysiini metaboloituu maksassa P450-sytokromijärjestelmän kautta. Kolme metaboliittia on kuvattu: N-desmetyyliklaritromysiini, deskladinosyyliklaritromysiini ja 14-hydroksiklaritromysiini. Klaritromysiinin eliminaation

puoliintumisaika on noin 5,3 tuntia ja metaboliitin 7,7 tuntia. Suuremmilla annoksilla sekä klaritromysiinin että sen hydroksyyli­metaboliitin puoliintumisajat näyttivät olevan pitemmät.

Klaritromysiiniannoksesta noin 40 % erittyy virtsan mukana, ja noin 30 % poistuu elimistöstä ulosteessa.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä tutkimuksissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annoksen kokoon ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla pääasiallinen kohde-elin oli maksa, jossa koirilla ja apinoilla todettiin vaurioita 14 vuorokauden kuluttua. Tähän toksisuuteen liittyviä systeemisiä altistustasoja ei tunneta, mutta toksiset annokset (mg/kg) olivat suositeltuja hoitoannoksia suuremmat.

In vitro- ja *in vivo* -kokeissa klaritromysiinillä ei todettu olevan mutageenisia vaikutuksia.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa ei ole todettu haittavaikutuksia. Teratogeenisuuskokeissa rotilla (Wistar [p.o.] ja Sprague-Dawley- [p.o. ja i.v.]) ja New Zealand White -kaneilla ja makakiapinoilla ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta. Toisessa samankaltaisessa tutkimuksessa Sprague-Dawley-rotilla havaittiin kuitenkin harvoin (6 %) kardiovaskulaarista poikkeavuutta, jonka oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymästä. Kahdessa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vaihteleva suulakihalkioinsidenssi (3–30 %) ja apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emolle.

Muita toksikologisia löydöksiä, joiden katsotaan olevan relevantteja suositelluilla hoitoannoksilla, ei ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Sitruunahappo, vedetön (E330)

Natriumalginaatti (E401)

Natriumkalsiumalginaatti

Laktoosimonohydraatti

Povidoni K30

Talkki (E553b)

Steariinihappo

Magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste

Hypromelloosi

Makrogoli (400)

Makrogoli (8000)

Titaanidioksidi (E171)

Sorbiinihappo (E200)

Kinoliinikehittäin (väriaine) alumiinilakka (E104).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

HDPE- tai lasipurkki: 18 kuukautta.

PVC/PVdC-läpipainopakkaus: 3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoot

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 ja 20 säädellysti vapauttavaa tablettia läpipainopakkauksessa, muovi- tai lasipurkissa. 100 tablettia muovi- tai lasipurkissa.

PVC/PVdC-läpipainopakkaukset on kuumasinetöity 20 mikronin voima-alumiinifoliolla ja pakattu pakkausselosteen sisältävään pahvipakkaukseen. HDPE- ja lasipurkit on pakattu pakkausselosteen sisältävään pahvipakkaukseen.

Pakkauskoot 2, 10, 12, 14, 16 ja 20 ovat myös saatavina ns. kaksoisläpipainopakkauksissa. Läpipainopakkauksen tasku sisältää kaksi 500 mg:n säädellysti vapauttavaa tablettia, jotka otetaan päivittäisenä kerta-annoksena.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12844

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.8.1997
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 10.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.2.2018