

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clarium 200 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotkapseli sisältää klaritromysiiniä 200 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

Keltainen/keltainen kova gelatiinikapseli (0-koko)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clarium on tarkoitettu seuraavan infektion hoitoon, jos aiheuttajana on klaritromysiinille herkkä bakteeri ja potilas on tunnetusti yliherkkä penisilliinille tai jos penisilliini on sopimaton muista syistä.

- streptokokin aiheuttama (tonsillo)faryngiitti.

Viranomaisten ohjeet asianmukaisesta antibakteerilääkityksestä on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Klaritromysiinin annostus riippuu potilaan kliinisestä tilasta, ja sen päättää aina lääkäri. Saatavilla on 200 mg:n depotkapseleita.

Aikuiset ja nuoret

15-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille käyttöaiheen mukainen annossuositus on:

- *Tonsilliitti/faryngiitti, jonka aiheuttaja on Streptococcus pyogenes:* kaksi 200 mg:n kapselia kerran päivässä. *Streptococcus pyogenes* -infektioiden (aiheuttajana A-ryhmän beetahemolyyttinen streptokokki) hoito on yleensä 5–10 päivää. Bakteerilääkehoidon viralliset suositukset tulee ottaa huomioon.

Pediatriset potilaat

Clarium-depotkapseleita ei suositella alle 15-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat. Muut klaritromysiiniä sisältävät lääkemuo-dot ovat sopivampia näille potilaille.

Pediatrisille potilaille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa iältään 6 kuukaudesta 12-vuotiailla lapsilla. Tämän vuoksi alle 12-vuotiaille lapsille on käytettävä

pediatrisille potilaille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota (rakeet oraaliliuosta varten). Tiedot klaritromysiinin laskimoon annettavasta lääkemuodosta eivät ole riittäviä annostussuosituksen antamiseksi alle 18-vuotiaille potilaille.

Iäkkäät

Kuten aikuisille.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen sovittaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Clariumia ei suositella ensisijaiseksi hoidoksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), eikä potilaille, joilla on sekä vaikea munuaisten vajaatoiminta että samanaikainen maksan vajaatoiminta, koska valmisteen turvallisuudesta ja tehosta tässä potilasryhmässä ei ole tietoa. Näiden potilaiden klaritromysiiniannostus on puolitettava. Hoito saa kestää enintään 14 päivää.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla suoritettavat kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta mutta joiden munuaistoiminta on normaalia, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. myös kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Depotkapselit niellään riittävän nestemäärän kera (esimerkiksi lasillinen vettä) aterian yhteydessä. Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, Clarium-kapselit voidaan avata varovaisesti ja tyhjentää rakeet lusikkaan. Rakeet viedään suuhun lusikalla ja rakeet niellään, minkä jälkeen nautitaan lasillinen vettä suun huuhtomiseksi puhtaaksi kaikista rakeista. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

- Clarium-depotkapseleita ei tule antaa potilaille, jotka ovat tunnetusti yliherkkiä klaritromysiinille, muille makrolideille, atsalidiryhmän antibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Klaritromysiiniä ei saa antaa samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa, koska tämä voi johtaa ergotismiin.
- Potilaat, jotka käyttävät sisapridia, pimotsidia, astemitsolia tai terfenadiinia sisältäviä lääkevalmisteita: Klaritromysiinin samanaikaisen käytön on raportoitu suurentavan plasman sisapridi-, pimotsidi- ja terfenadiinipitoisuuksia. Tämä voi johtaa QT-ajan pidentymiseen ja sydämen rytmihäiriöihin, mukaan lukien kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu astemitsolin ja muiden makrolidien yhteiskäytön aikana (ks. kohta 4.5).
- Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut QT-ajan pidentyminen (synnynnäinen tai varmennettu hankinnainen QT-ajan pidentyminen) tai kammioperäinen sydämen rytmihäiriö, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Klaritromysiiniä ei saa antaa samanaikaisesti tikagrelorin tai ranolatsiinin kanssa.
- Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa, jotka metaboloituvat suurella määrällä CYP3A4:n kautta (lovastatiini ja simvastatiini), koska tämä suurentaa myopatian, myös rabdomyolyyysin, riskiä (ks. kohta 4.5)
- Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on hypokalemia (QT-ajan pidentymisriski)
- Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on sekä vaikea maksan vajaatoiminta että munuaisten vajaatoiminta.
- Muiden vahvojen CYP3A4:n estäjien tavoin klaritromysiiniä ei saa antaa kolkisiinia käyttäville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Klaritromysiiniä saa määrätä raskauden, erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen, aikana vasta kun hoidon hyödyt ja riskit on arvioitu huolellisesti (ks. kohta 4.6).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Klaritromysiinin annosta tulee pienentää munuaisten vajaatoimintapotilaille vajaatoiminnan asteesta riippuen (ks. kohta 4.2). Iäkkäillä potilailla tulee munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus ottaa huomioon.

Klaritromysiini erittyy pääasiassa maksan kautta. Siksi varovaisuutta on noudatettava tämän antibiootin annossa maksan vajaatoimintapotilaille. Varovaisuutta on noudatettava myös annettaessa klaritromysiiniä potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Joissakin tapauksissa maksan vajaatoiminnan on ilmoitettu johtaneen kuolemaan (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla on saattanut olla entuudestaan jokin maksasairaus, tai he ovat saattaneet käyttää muita maksatoksisia lääkevalmisteita. Potilasta on kehoitettava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos hänelle kehittyy maksasairauden merkkejä ja oireita, kuten ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, virtsan tummenemistä, kutinaa tai vatsan aristusta.

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös makrolidien, käytön yhteydessä. Sen vaikeusaste voi vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan. Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klaritromysiinin, käytön yhteydessä on raportoitu *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia (CDAD). Sen vaikeusaste voi vaihdella lievistä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Bakteerilääkehoito muuttaa paksusuolen normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile*n liikkasvuon. CDAD on otettava aina huomioon, jos potilaalla ilmenee ripulia antibiootin käytön jälkeen. Potilaalta on otettava tarkat esitiedot, koska CDAD:ia on raportoitu ilmenneen jopa yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeiden annon jälkeen. Klaritromysiinihoidon lopettamista on siis harkittava käyttöaiheesta riippumatta. Potilaalle on tehtävä mikrobimääritykset ja aloitettava riittävä hoito. Suolen peristaltiikkaa lamaavia lääkkeitä on vältettävä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on etenkin iäkkäillä potilailla ilmoitettu esiintyneen kolkisiinimyrkytyksiä, kun klaritromysiiniä ja kolkisiinia on käytetty samanaikaisesti. Osalla näistä potilaista oli munuaisten vajaatoiminta. Raporttien mukaan jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.5). Klaritromysiiniä ja kolkisiinia ei saa antaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava klaritromysiinin ja triatsolobentsodiatsepiinien (kuten triatsolaamin ja midatsolaamin) samanaikaisessa annossa (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava klaritromysiinin ja muiden ototoksisten lääkkeiden, erityisesti aminoglykosidien, samanaikaisessa annossa. Potilaan tasapainoelimen toimintaa ja kuuloa on seurattava sekä hoidon aikana että sen jälkeen.

Muiden makrolidien tiedetään pahentavan *myasthenia gravis* -tautia. Myös klaritromysiini saattaa aiheuttaa tämän taudin vaikeutumista tai pahenemista, minkä vuoksi sitä tulee käyttää varovaisuutta noudattaen *myasthenia gravis* -potilaille.

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, johtumishäiriö tai kliinisesti merkittävä bradykardia
- potilaille, jolla 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 varmennettu hankinnainen QT-ajan pidentyminen tai joilla on aiemmin ollut kammioperäinen rytmihäiriö (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 klaritromysiinia määrätään.

Keuhkokuume: *Streptococcus pneumoniae* -kannoissa on alkanut esiintyä resistenssiä makrolideille, joten on tärkeää tehdä mikrobien herkkyysmääritys ennen klaritromysiinin määräämistä avohoitokeuhkokuumeen hoitoon. Sairaalakeuhkokuumeen hoidossa klaritromysiiniä on käytettävä yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

Lievät ja keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot: Nämä infektiot ovat useimmiten *Staphylococcus aureuksen* ja *Streptococcus pyogeneksen* aiheuttamia, ja ne molemmat saattavat olla resistenttejä makrolideille. Siksi on tärkeää tehdä herkkyysmääritys. Jos beetalaktaamiantibiootteja ei voida käyttää (esim. allergian vuoksi), ensisijainen hoitovaihtoehto voi olla jokin muu antibiootti, esimerkiksi klindamysiini. Nykyään makrolidien käyttöä pidetään aiheellisena vain joissakin iho- ja pehmytkudosinfektioissa, kuten *Corynebacterium minutissimum* -bakteerin aiheuttamissa infektioissa, *acne vulgariksessa*, ruusussa ja tilanteissa, joissa penisilliinihoitoa ei voida käyttää.

Vakavien akuuttien yliherkkyysoireiden, kuten anafylaksin, vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten (kuten akuutin yleistyneen eksantematotoottisen 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.

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiinin käyttö on aiheellista potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4:n indusorilla, sillä on mahdollista, että klaritromysiinin pitoisuudet eivät saavuta terapeutista tasoa (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä, ja sen samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa tämän entsyymin välityksellä, tulee harkita vain, kun se on selvästi välttämätöntä (ks. kohta 4.5).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit): Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava klaritromysiinin määräämisessä yhdessä muiden statiinien kanssa. Klaritromysiiniä ja statiineja käyttäneillä potilailla on raportoitu raskauden myopatian merkkien ja oireiden varalta. Jos klaritromysiinin ja statiinien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa määrätä statiinista pienin hyväksytty annos. Sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-välitteinen (esim. fluvastatiini), voidaan harkita (ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat hypoglykeemiset lääkkeet / insuliini: Klaritromysiinin ja suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeiden (kuten sulfonyyliureoiden) ja/tai insuliinin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa merkitsevää hypoglykemiaa. Verensokeriarvon tiivistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Klaritromysiinin ja varfariinin samanaikaiseen antoon liittyy vakavan verenvuodon, INR (international normalized ratio) -arvon merkitsevän suurenemisen ja

protrombiiniajan merkitsevän pitenemisen riski (ks. kohta 4.5). INR-arvoa ja protrombiiniaikaa on seurattava tiheään, silloin kun potilas saa samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavia antikoagulantteja.

Klaritromysiini voi vaikuttaa useiden lääkeaineiden pitoisuuksiin plasmassa ja tehoon ja myös päinvastoin. Klaritromysiiniä ei saa antaa samanaikaisesti eräiden muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Kohdassa 4.5 on lisäksi esitetty muita mahdollisia lääkkeiden aiheuttamia yhteisvaikutuksia, jotka on otettava huomioon hoitoa suunniteltaessa.

Minkä tahansa mikrobihoidon, kuten klaritromysiinin, käyttö *H. pylori*-infektion hoitoon saattaa johtaa lääkkeelle resistenttien organismien valikoitumiseen.

Muiden antibioottien tavoin klaritromysiinin pitkäkestoinen käyttö voi suurentaa ei-herkkien bakteerien ja sienten kolonisaatiota. Jos potilaalle kehittyy superinfektio, hänelle on aloitettava asianmukainen hoito.

Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen ristiresistenssiin klaritromysiinin ja muiden makrolidilääkkeiden sekä linkomysiinin ja klindamysiinin välillä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia lääkkeitä ei saa missään nimessä käyttää vaikeiden lääkeyhteisvaikutusten riskin vuoksi:

Sisapridi, pimotsidi, astemitsoli ja terfenadiini

Samanaikaisesti klaritromysiiniä ja sisapridia saaneilla potilailla on raportoitu sisapridipitoisuuden suurenemista. Tämä voi johtaa QT-ajan pidentymiseen ja sydämen rytmihäiriöihin, mukaan lukien kammiotakykardia, kammiövärinä ja kääntyvien kärkien takykardia. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu samanaikaisesti klaritromysiiniä ja pimotsidia käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä annetaan potilaille, jotka käyttävät jotain muuta QT-aikaa mahdollisesti pidentävää lääkitystä (ks. kohta 4.4).

Makrolidien on raportoitu muuttavan terfenadiinin ja sisapridin metaboliaa, jolloin sekä terfenadiinin että sisapridin pitoisuus on suurentunut. Tämä voi aiheuttaa QT-ajan pidentymistä ja sydämen rytmihäiriötä, mukaan lukien kammiotakykardiaa, kammiövärinää ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.3). Tutkimuksessa, johon osallistui 14 tervettä tutkittavaa, klaritromysiinin ja terfenadiinin samanaikainen anto suurensi terfenadiinin happometaboliitin pitoisuuden seerumissa 2- tai 3-kertaiseksi ja pidensi QT-aikaa ilman kliinisesti havaittavaa vaikutusta. Samanlaisia vaikutuksia on raportoitu pimotsidilla hoidetuilla potilailla, kun hoitoon on liitetty klaritromysiini, sekä astemitsolin ja muiden makrolidien samanaikaisessa annossa.

Klaritromysiinin samanaikainen käyttö terfenadiinin, sisapridin tai pimotsidin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Vasokonstriktiiviset ergotalkaloidit (esim. dihydroergotamiini, ergotamiini)

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatujen raporttien mukaan klaritromysiinin ja ergotamiinin tai dihydroergotamiinin samanaikaiseen antoon on liittynyt akuutti ergotismi. Tämän tyypillisiä piirteitä ovat vasospasmi sekä raajojen ja muiden kudosten (myös keskushermoston) iskemia. Klaritromysiiniä ei saa antaa samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Klaritromysiiniä ei saa antaa samanaikaisesti lovastatiinin eikä simvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.3), koska nämä statiinit metaboloituvat suurena määrin CYP3A4:n kautta ja samanaikainen hoito klaritromysiinin kanssa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa. Tämä puolestaan suurentaa myopatian, myös rbdomyolyyysin, riskiä. Potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä statineja samanaikaisesti

klaritromysiinin kanssa, on raportoitu rabdomyolyyssia. Jos klaritromysiinihoito on välttämätön, lovastatiini- tai simvastatiinihoito on keskeytettävä klaritromysiinikuurin ajaksi. Klaritromysiinillä saattaa olla samanlainen yhteisvaikutus atorvastatiinin ja vähäisemmässä määrin serivastatiinin kanssa.

Varovaisuutta on noudatettava klaritromysiinin määräämisessä yhdessä statiinien kanssa. Jos klaritromysiinin ja statiinien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa määrätä statiinista pienin hyväksytty annos. CYP3A-metaboliasta riippumattoman statiinin (esim. fluvastatiinin) käyttöä voidaan harkita. Potilasta on tarkkailtava myopatian merkkien ja oireiden varalta.

Muiden lääkkeiden vaikutus klaritromysiinikapseleihin

Klaritromysiini metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä. Tämän entsyymin voimakkaat estäjät saattavat sen vuoksi estää klaritromysiinin metaboliaa, mikä johtaa plasman suurentuneisiin klaritromysiinipitoisuuksiin. Toisaalta CYP3A4-entsyymin induktorit voivat pienentää plasman klaritromysiinipitoisuuksia.

CYP3A4-entsyymin induktorit

CYP3A:n induktorit (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) saattavat indusoida klaritromysiinin metaboliaa. Tällöin klaritromysiinin pitoisuus voi jäädä subterapeutiselle tasolle ja hoidon teho voi heikentyä. Kyseisen CYP3A:n induktorin pitoisuutta plasmassa on ehkä myös seurattava, sillä pitoisuus saattaa olla suurentunut klaritromysiinin aiheuttaman CYP3A:n eston vuoksi (katso asiaa koskevat tiedot kyseisen CYP3A4:n induktorin valmisteyhteenvedosta). Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen anto suurensi seerumin rifabutiinipitoisuutta, pienensi klaritromysiinipitoisuutta ja suurensi uveittin riskiä.

Seuraavien lääkeaineiden tiedetään tai epäillään vaikuttavan klaritromysiinin pitoisuuteen veressä; klaritromysiiniannostusta voidaan joutua muuttamaan tai harkitsemaan jotakin vaihtoehtoista hoitoa.

Efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini, rifapentiini

Sytokromi P450-metaboliajärjestelmää voimakkaasti indusoivat aineet, kuten efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini, saattavat kiihdyttää klaritromysiinin metaboliaa ja siten pienentää sen pitoisuutta plasmassa, mutta toisaalta ne saattavat suurentaa mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14-hydroksiklaritromysiinin, pitoisuutta. Kun klaritromysiiniä ja CYP3A4:n induktori efavirensiä käytettiin samanaikaisesti, klaritromysiinin AUC-arvo pieneni 39 % ja aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin AUC-arvo puolestaan suureni 34 %.

Koska klaritromysiinin ja 14-hydroksiklaritromysiinin mikrobiologiset vaikutukset ovat erilaiset eri bakteereissa, klaritromysiinin ja entsyymejä indusoivien aineiden samanaikainen anto saattaa heikentää haluttua hoitovaikutusta.

Tällaisissa tilanteissa klaritromysiinin annostusta voidaan joutua suurentamaan, ja klaritromysiinin tehoa ja turvallisuutta tulee seurata tarkoin.

Etraviriini

Etraviriini pienensi klaritromysiiniaktiivisuutta; sen sijaan aktiivisen metaboliitin, 14-hydroksiklaritromysiinin, pitoisuus suureni. Koska 14-hydroksiklaritromysiinin aktiivisuus *Mycobacterium avium complex* (MAC)-bakteeria kohtaan on vähäisempää, kokonaisaktiivisuus tätä taudinaiheuttajaa kohtaan saattaa muuttua. Siksi MAC-infektion hoidossa on harkittava vaihtoehtoa klaritromysiinille.

Flukonatsoli

Kun 12 terveelle tutkittavalle annettiin samanaikaisesti flukonatsolia 200 mg/vrk ja klaritromysiiniä 500 mg x 2/vrk, klaritromysiinin vakaan tilan keskimääräinen pienin pitoisuus (C_{\min}) suureni 33 % ja AUC-arvo suureni 18 %. Flukonatsolin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi aktiivisen metaboliitin, 14-hydroksiklaritromysiinin, vakaan tilan pitoisuuteen. Klaritromysiiniannosta ei tarvitse

muuttaa.

CYP3A4-entsyymien estäjät

Ritonaviiri

Farmakokineettisen tutkimuksen mukaan klaritromysiinin metabolia estyi huomattavasti, kun annettiin samanaikaisesti 200 mg ritonaviiria 8 tunnin välein ja 500 mg klaritromysiiniä 12 tunnin välein. Ritonaviirin samanaikainen anto suurensi klaritromysiinin C_{max} -arvoa 31 %, C_{min} -arvoa 182 % ja AUC-arvoa 77 %. 14-hydroksimetaboliitin muodostuminen estyy melkein kokonaan. Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, annosta ei luultavasti tarvitse pienentää potilaille, joiden munuaistoiminta on normaalia. Klaritromysiinin vuorokausiannos ei saa kuitenkaan olla yli 660 mg. Klaritromysiinin annostusta on sen sijaan pienennettävä munuaisten vajaatoimintapotilaalle. Jos kreatiinipuhdistuma on 30–60 ml/min, klaritromysiiniannostusta on pienennettävä 50 %. Jos kreatiinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta on pienennettävä 75 % (enimmäisvuorokausiannos on 200 mg). Ritonaviirin kanssa samanaikaisesti annettava klaritromysiiniannos saa olla enintään 1 g/vrk.

Annoksen muuttamista edellä mainitunlaisesti on harkittava, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt ja ritonaviiria käytetään tehostamaan muiden HIV-proteasiinien estäjien, mukaan lukien atazanaviirin ja sakinaviirin, farmakokinetiikkaa (ks. jäljempänä kohta Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat lääkeyhteisvaikutukset).

Antasidit

Vaikka klaritromysiinin ja omepratsolin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua samanaikaisen käytön seurauksena, annosta ei tarvitse muuttaa. Klaritromysiinin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua myös silloin, kun klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti antasidien tai ranitidiinin kanssa. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Klaritromysiinikapselien vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A-pohjaiset yhteisvaikutukset

Klaritromysiini estää tunnetusti CYP3A-entsyymiä ja kuljettajaproteiinia toimivaa P-glykoproteiinia. Siksi klaritromysiinin samanaikainen anto ensisijaisesti CYP3A:n kautta metaboloituvan lääkkeen kanssa saattaa suurentaa kyseisen lääkkeen pitoisuutta, jolloin sen sekä hoito- että haittavaikutukset saattavat voimistua tai pitkittyä. Varovaisuutta on noudatettava klaritromysiinin käytössä, jos potilas saa samanaikaisesti muita CYP3A-entsyymien substraateiksi tiedettyjä lääkkeitä, etenkin jos CYP3A:n substraatin turvallinen pitoisuusalue on kapea (kuten karbamatsepiinilla) ja/tai jos substraatti metaboloituu suuressa määrin CYP3A:n kautta.

Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiiniä, voidaan harkita annostuksen muuttamista ja mahdollisuuksien mukaan on seurattava tarkoin ensisijaisesti CYP3A:n kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa. Vaihtoehtoisesti hoito näillä lääkeaineilla voidaan keskeyttää klaritromysiinihoidon ajaksi.

Seuraavien lääkeaineiden tai lääkeaineryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymien kautta: alpratsolaami, astemitsoli, karbamatsepiini, silostatsoli, sisapridi, siklosporiini, disopyramidi, ergotalkaloidit, lovastatiini, metyyliiprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. varfariini, ks. kohta 4.4), epätyypilliset psykoosilääkkeet (esim. ketiapiini), pimotsidi, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, simvastatiini, sirolimuusi, takrolimuusi, terfenadiini, triatsolaami ja vinblastiini. Lääkeaineita, joiden yhteisvaikutukset välittyvät samankaltaisilla mekanismeilla sytokromi P450-järjestelmän muiden isoentsyymien kautta, ovat fenytoini, teofylliini ja valproaatti.

Rytmihäiriölääkkeet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa potilailla, jotka

ovat saaneet samanaikaisesti klaritromysiiniä ja kinidiiniä tai disopyramidia. Klaritromysiinin ja näiden lääkkeiden samanaikaisen annon aikana on seurattava elektrokardiogrammia QT-ajan pidentymisen varalta. Klaritromysiinihoidon aikana on seurattava seerumin kinidiini- ja disopyramidipitoisuuksia.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hypoglykemiaa klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisessa annossa. Siksi potilaan verensokeripitoisuutta on seurattava näiden lääkeaineiden samanaikaisessa annossa.

Suun kautta otettavat hypoglykeemiset lääkeaineet / insuliini

Klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymin esto saattaa vaikuttaa siihen, että klaritromysiinin ja tiettyjen hypoglykeemisten lääkeaineiden, kuten nateglinidin ja repaglinidin, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hypoglykemiaa. Verensokeriarvon tarkkaa seurantaa suositellaan.

Omepratsoli

Terveille aikuisille annettiin klaritromysiiniä (500 mg 8 tunnin välein) yhdessä omepratsolin (40 mg päivittäin) kanssa. Klaritromysiinin samanaikainen anto suurensi omepratsolin vakaan tilan pitoisuutta plasmassa (C_{max} 30 %, AUC_{0-24} 89 % ja $t_{1/2}$ 34 %). Mahanesteen keskimääräinen pH-arvo oli 24 tunnin määrityksessä 5,2 pelkkää omepratsolia annettaessa ja 5,7 omepratsolin ja klaritromysiinin yhteisannossa.

Sildenafilifiili, tadalafilifiili ja vardenafiili

Jokainen näistä fosfodiesteriinin estäjistä metaboloituu ainakin osittain CYP3A:n kautta, ja samanaikaisesti annettu klaritromysiini saattaa estää CYP3A:ta. Klaritromysiinin samanaikainen anto sildenafiliin, tadalafiliin tai vardenafiilin kanssa saattaisi todennäköisesti suurentaa fosfodiesteriinin estäjän altistusta. Sildenafilifiili-, tadalafilifiili- tai vardenafiiliannostusten pienentämistä on harkittava, jos potilas saa näiden lääkeaineiden kanssa samanaikaisesti klaritromysiiniä.

Teofylliini, karbamatsepiini

Kliinisten tutkimusten tulosten mukaan teofylliinin ja karbamatsepiinin pitoisuudet veressä suurensivat hieman mutta tilastollisesti merkitsevästi ($p \leq 0,05$), kun kumpaakin näistä lääkeaineista annettiin samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Annoksen pienentämistä voidaan joutua harkitsemaan.

Tolterodiini

Tolterodiini metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450:n 2D6-isoformin (CYP2D6) kautta. Osalta väestöstä CYP2D6 kuitenkin puuttuu, ja näillä henkilöillä metaboliareitiksi on tunnistettu CYP3A. Näillä henkilöillä CYP3A:n esto suurentaa seerumin tolterodiinipitoisuutta merkitsevästi. Tolterodiiniannostusta voidaan joutua pienentämään, jos hitaaksi CYP2D6-metaboloijaksi tiedetty potilas saa CYP3A:n estäjää, kuten klaritromysiiniä.

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinin (500 mg x 2/vrk) kanssa, midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi midatsolaamin laskimoon annon jälkeen ja 7-kertaiseksi suun kautta annon jälkeen. Suun kautta annettavan midatsolaamin ja klaritromysiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos laskimoon annettava midatsolaami annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa, potilasta on tarkkailtava huolellisesti annoksen muuttamistarpeen varalta. Samoja varotoimenpiteitä tulee noudattaa muiden CYP3A:n kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien, myös triatsolaamin ja alpratsolaamin, kanssa. Jos bentsodiatsepiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta klaritromysiinin kanssa ei todennäköisesti ilmene.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisessa käytössä on raportoitu lääkeyhteisvaikutuksia ja keskushermostoon kohdistuneita vaikutuksia (esim. uneliaisuutta ja sekavuutta). Potilasta on aiheellista seurata keskushermostoon kohdistuvien farmakologisten vaikutusten lisääntymisen varalta.

Siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi

Suun kautta annettavan klaritromysiinin samanaikainen käyttö suurensi sekä siklosporiinin että takrolimuusin C_{\min} -arvot yli kaksinkertaisiksi. Samanlaisia vaikutuksia on odotettavissa myös plasman sirolimuusipitoisuuden suhteen, minkä vuoksi pitoisuuksia plasmassa on seurattava tarkkaan ja siklosporiinin, takrolimuusin ja sirolimuusin annoksia on tarvittaessa muutettava.

Muut lääkeyhteisvaikutukset

Aminoglykosidit

Varovaisuutta on noudatettava klaritromysiinin ja muiden ototoksisten lääkkeiden, erityisesti aminoglykosidien, samanaikaisessa annossa. Ks. kohta 4.4.

Kolkisiini

Kolkisiini on sekä CYP3A:n että effluksi-kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (Pgp) substraatti. Klaritromysiinin ja muiden makrolidien tiedetään estävän CYP3A:n ja Pgp:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä ja kolkisiinia annetaan samanaikaisesti, Pgp:n ja/tai CYP3A:n toiminnan estyminen saattaa suurentaa kolkisiinialtistusta. Potilaita on seurattava kolkisiinimyrkytyksen kliinisten oireiden varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Digoksiini ja muut P-glykoproteiinin (Pgp) kuljettamat vaikuttavat aineet

Digoksiinia pidetään effluksi-kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (Pgp) substraattina. Klaritromysiini on voimakas kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (Pgp) estäjä. Klaritromysiinin ja digoksiinin samanaikaisessa annossa klaritromysiinin aikaansaama Pgp:n esto saattaa suurentaa digoksiinialtistusta. Myös valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa on raportoitu seerumin digoksiinipitoisuuden suurenemista potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti klaritromysiiniä ja digoksiinia. Joillakin potilailla on ilmennyt digoksiinimyrkytykseen sopivia merkkejä, myös mahdollisesti kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Seerumin digoksiinipitoisuutta on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaisesti digoksiinia ja klaritromysiiniä.

Varfariini

Klaritromysiini voi voimistaa varfariinin vaikutuksia. Protrombiiniaikaa pitää sen vuoksi seurata säännöllisesti ja varfariinin annostusta muuttaa tarpeen mukaan.

Tsidovudiini

Suun kautta annettavan klaritromysiinin samanaikainen käyttö tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille saattaa johtaa tsidovudiinin pitoisuuden pienenemiseen vakaassa tilassa. Koska klaritromysiini näyttäisi häiritsevän samanaikaisesti suun kautta annetun tsidovudiinin imeytymistä, tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää antamalla kumpikin lääke erikseen niin, että väliin jää 4 tunnin tauko. Tätä yhteisvaikutusta ei ilmeisesti esiinny pediatriassa HIV-potilailla, jotka saavat klaritromysiinisuspensiota yhdessä tsidovudiinin tai didanosiin kanssa. Tämä yhteisvaikutus on epätodennäköinen, silloin kun klaritromysiini infusoidaan laskimoon.

Fenytoiini ja valproaatti

Spontaaniin ja julkaistujen yhteisvaikutusraporttien mukaan CYP3A:n estäjillä, myös klaritromysiinillä, on ollut yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden ei katsota metaboloituvan CYP3A:n kautta (esim. fenytoiini ja valproaatti). Tällaisten lääkkeiden pitoisuudet seerumissa on suositeltavaa määrittää, jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiiniä. Seerumin pitoisuuksien suurenemista on raportoitu.

Rifabutiini

Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen anto suurensi rifabutiinin pitoisuutta plasmassa, ja klaritromysiinin pitoisuus vastaavasti pieneni. Rifabutiini saattaa suurentaa potilaan riskiä sairastua uveiittiin.

Flukonatsoli

Klaritromysiini saattaa suurentaa plasman flukonatsolipitoisuutta.

Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat lääkeyhteisvaikutukset

Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atasanaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, ja lääkkeiden on osoitettu vaikuttavan toisiinsa. Kun annettiin samanaikaisesti klaritromysiiniä (500 mg x 2/vrk) ja atatsanaviiria (400 mg x 1/vrk), klaritromysiinin altistus kaksinkertaistui, 14-hydroksiklaritromysiinin altistus pieneni 70 % ja atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %. Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, annostusta ei luultavasti tarvitse pienentää potilaille, joiden munuaistoiminta on normaalia. Jos potilaalla on keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannosta on pienennettävä 50 %. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta on pienennettävä 75 % käyttämällä sopivaa klaritromysiinilääkemuotoa. Proteaasin estäjien kanssa samanaikaisesti annettava klaritromysiiniannos saa olla enintään 1 000 mg/vrk.

Kalsiuminestäjät

Varovaisuutta on noudatettava klaritromysiinin ja CYP3A4:n kautta metaboloituvien kalsiuminestäjien (esim. verapamiili, amlodipiini, diltiatseemi) samanaikaisessa annossa hypotension riskin vuoksi. Tämä yhteisvaikutus saattaa suurentaa sekä klaritromysiinin että kalsiuminestäjän pitoisuutta plasmassa. Klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti ottaneilla potilailla on havaittu hypotensiota, bradyarytmioita ja maitohappoasidoosia.

Itrakonatsoli

Sekä klaritromysiini että itrakonatsoli ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiini saattaa suurentaa plasman itrakonatsolipitoisuutta ja itrakonatsoli saattaa puolestaan suurentaa plasman klaritromysiinipitoisuutta. Samanaikaisesti itrakonatsolia ja klaritromysiiniä käyttävää potilasta on seurattava tarkoin farmakologisen vaikutuksen voimistumisen tai pitenemisen merkkien ja oireiden varalta.

Sakinaviiri

Sekä klaritromysiini että sakinaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, ja lääkkeiden on osoitettu vaikuttavan toisiinsa. Kun 12 terveelle tutkittavalle annettiin samanaikaisesti klaritromysiiniä (500 mg x 2/vrk) ja sakinaviiria (pehmeitä liivatekapseleita 1 200 mg x 3/vrk), sakinaviirin vakaan tilan AUC-arvo oli 177 % suurempi ja C_{max} -arvo 187 % suurempi kuin pelkkää sakinaviiria annettaessa. Klaritromysiinin AUC- ja C_{max} -arvot olivat noin 40 % suuremmat kuin pelkkää klaritromysiiniä annettaessa. Annosta ei tarvitse muuttaa, silloin kun näitä kahta lääkeainetta annetaan samanaikaisesti rajallisen ajan tutkituilla annoksilla/lääkemuodoilla. Pehmeillä liivatekapseleilla tehtyjen lääkeyhteisvaikutustutkimusten havainnot eivät välttämättä kuvasta vaikutuksia, joita kovilla sakinaviirikapseleilla on todettu. Tehostamattomalla sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten havainnot eivät välttämättä kuvasta vaikutuksia, joita sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä on todettu. Sakinaviirin ja ritonaviirin samanaikaisessa annossa on huomioitava ritonaviirin mahdolliset vaikutukset klaritromysiiniin.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Klaritromysiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole vahvistettu.

Yli 200 raskautta koskevat tiedot klaritromysiinin käytöstä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana eivät anna selvää näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista eivätkä vastasyntyneeseen kohdistuvista haittavaikutuksista. Tiedot rajallisesta määrästä raskauksia, joissa ensimmäisen kolmanneksen aikana tapahtui klaritromysiiniaitistusta, viittaavat keskenmenoriskin mahdolliseen suurenemiseen. Tähän mennessä ei ole saatavilla muita asianmukaisia epidemiologisia tietoja.

Hiirellä, rotalla, kaniinilla ja apinalla saatujen vaihtelevien tulosten perusteella ei voida poissulkea alkion- tai sikiönkehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta. Ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta. Siksi klaritromysiinihoidon hyödyt ja riskit on punnittava tarkoin, ennen kuin klaritromysiiniä käytetään raskauden aikana.

Imetys

Klaritromysiinin käytön turvallisuutta imeväisten rintaruokinnan aikana ei ole vahvistettu.

Klaritromysiini ja sen aktiivinen metaboliitti erittyvät ihmisen rintamaitoon. Imeväiselle saattaa siksi kehittyä ripulia ja limakalvojen sieni-infektioita, jotka saattavat vaatia rintaruokinnan lopettamisen. Imeväisen herkistymismahdollisuus klaritromysiinille on myös pidettävä mielessä. Äidille koituvaa hyötyä on verrattava mahdollisiin imeväiselle kohdistuviin riskeihin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klaritromysiinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoja käytettävissä. Näitä toimia suoritettaessa on haittavaikutusten, kuten heitehuimauksen, huimauksen, sekavuustilan ja desorientaation, mahdollisuus otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Useimmiten raportoidut haittavaikutukset klaritromysiinikapseleita käyttävillä aikuispotilailla olivat ripuli (3 %), pahoinvointi (3 %), oksentelu, makuuain muutos (3 %), ruoansulatushäiriöt (2 %), vatsakipu ja -vaivat (2 %) ja päänsärky (2 %).

Nämä haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja yhdenmukaisia makrolidiantibioottien tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohdan 4.8 alakohta b).

Edellä mainittujen maha-suolikanavan haittavaikutusten ilmaantuvuuksissa ei ollut merkitsevää eroa kliinisissä tutkimuksissa, joissa toisella potilasryhmällä oli entuudestaan jokin mykobakteeri-infektio ja toisella potilasryhmällä sitä ei ollut.

b. Haittavaikutukset taulukoituina

Seuraavassa taulukossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset, joita on havaittu klaritromysiinitableteilla, rakeilla oraalisuspensiota varten, injektiokuiva-aineella liuosta varten, depottableteilla ja säädellysti vapauttavilla tableteilla.

Reaktiot, joiden yhteyttä klaritromysiiniin pidetään vähintäänkin mahdollisena, on esitetty elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, silloin kun vakavuutta on voitu arvioida.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Selluliitti ¹ , kandidiaasi, maha-suolitulehdus ² , infektio ³ , emätininfektio	Pseudomembranoottinen koliitti (vaikeudeltaan lievästä henkeä uhkaavaan), ruusu
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia ⁴ ,	Agranulosytoosi,

			trombosytomia ³ , eosinofilia ⁴	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia muistuttava reaktio ¹ , yliherkkyys	Allergiset reaktiot, joiden vaikeus vaihtelee nokkosihottumasta ja lievistä iho-oireista anafylaktiseen reaktioon, angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen	⁶
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³	Psykoottinen häiriö, sekavuustila, depersonalisaatio, masennus, desorientaatio, aistiharha, poikkeavat unet, painajaisunet
Hermosto		Dysgeusia, päänsärky, makuistinten häiriö (esim. kitkerä tai metallinen maku)	Tajunnanmenetykset ¹ , dyskinesia ¹ , heitehuimaus, uneliaisuus ⁷ , vapina	Konvulsio, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, korvien soiminen	Kuurous
Sydän			Sydämenpysähdys ¹ , eteisvärinä ¹ , EKG:ssä QT-ajan pidentyminen ⁸ , lisälyönnit ¹ , sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia ⁸ , kammiotakykardia ⁸ , kammiövärinä
Verisuonisto		Vasodilaatio ¹		Verenvuoto ⁹
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina			Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹	
Ruoansulatuselimi- stö		Ripuli ¹⁰ , oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu	Ruokatorvitulehdus ¹ , gastroesofageaalinen refluksitauti ² , mahatulehdus, proktalgia ² , suutulehdus, kielitulehdus, vatsan pingotus ⁴ , ummetus, suun kuivuminen, röyhtäily, ilmavaivat	Akuutti haimatulehdus, kielen värjäytyminen, hampaiden värjäytyminen
Maksa ja sappi		Epänormaalit maksan toimintakokeen tulokset	Sappitukos ⁴ , maksatulehdus ⁴ , ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen, GT-arvon suureneminen ⁴	Maksan vajaatoiminta ¹¹ , hepatosellulaarinen keltaisuus, kuolemaan johtava maksan vajaatoiminta (raportoitu erityisesti potilailla, joilla on ollut aiemmin jokin maksasairaus tai jotka käyttävät muita maksatoksisia lääkkeitä)
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma, liikkahikoilu	Rakkulainen ihotulehdus ¹ , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ³	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁵ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁵ , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), akne, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit ³ , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys ¹ , lihaskipu ² , nivelkipu	Rabdomyolyysi ^{2,12} , myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen ¹ , veren ureapitoisuuden suureneminen ¹	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalfriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Laskimotulehdus pistokohdassa ¹	Kipu pistokohdassa ¹ , tulehdus pistokohdassa ¹	Huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , voimattomuus, rintakipu ⁴ , kylmänväristyks ⁴ , uupumus ⁴	
Tutkimukset			Epänormaali albumiini-globuliinisuhde ¹ , veren AFOS-arvon suureneminen ⁴ , veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen ⁴	INR-arvon suureneminen ⁹ , protrombiiniajan piteneminen ⁹ , epänormaali virtsan väri, hypoglykemiaa on havaittu (etenkin diabeteslääkkeiden ja insuliinin samanaikaisen annon jälkeen).

¹ Haittavaikutukset, joita raportoitiin vain lääke muodolla ”injektiokuiva-aine, liuosta varten”

² Haittavaikutukset, joita raportoitiin vain lääke muodolla ”depottabletti”

³ Haittavaikutukset, joita raportoitiin vain lääke muodolla ”rakeet oraalisuspensiota varten”

⁴ Haittavaikutukset, joita raportoitiin vain lääke muodolla ”tabletti”

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

^{6,7,9,12} Ks. alakohta c)

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Laskimotulehdus pistokohdassa, kipu pistokohdassa, kipu verisuonen punktiokohdassa ja tulehdus pistokohdassa liittyvät vain laskimoon annettavaan klaritromysiinivalmisteeseen.

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

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisessa käytössä on raportoitu lääkeyhteisvaikutuksia ja keskushermostoon kohdistuneita vaikutuksia (esim. uneliaisuutta ja sekavuutta). Potilasta on aiheellista seurata keskushermostoon kohdistuvien farmakologisten vaikutusten lisääntymisen varalta (ks. kohta 4.5).

Joissakin harvinaisissa tapauksissa klaritromysiinidepottabletteja on havaittu ulosteessa. Monet näistä tapauksista koskivat potilaita, joilla oli maha-suolikanavan anatominen (mm. ileostooma tai kolostooma) tai toiminnallinen häiriö, johon liittyy maha-suolikanavan läpikulkuajan lyheneminen. Useissa raporteissa tablettijäämien esiintyminen on liittynyt ripuliin. Jos potilaan ulosteessa todetaan tablettijäämiä eikä hänen tilansa kohene, tämä klaritromysiinivalmiste on vaihdettava joko toiseen lääke muotoon (esim. suspensioon) tai toiseen antibioottiin.

Erityisryhmä: Haittavaikutukset immuunipuutteisilla potilailla (ks. alakohta e).

d. Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa iältään 6 kuukaudesta 12-vuotiailla lapsilla. Tämän vuoksi alle 12-vuotiaille lapsille on käytettävä pediatrisille potilaille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota. Tiedot klaritromysiinin laskimoon annettavasta lääke muodosta eivät ole riittäviä annostussuosituksen antamiseksi alle 18-vuotiaille

potilaille.

Lapsilla ilmenevien haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat odotettavasti samat kuin aikuisilla.

e. Muut erityisryhmät

Immuunipuutteiset potilaat

Klaritromysiinin käyttöön mahdollisesti liittyviä haittatapahtumia on usein vaikeaa erottaa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion tai muiden samanaikaisesti ilmenevien sairauksien merkeistä, jos potilaalla on AIDS tai jokin muu immuunipuutos ja hän saa pitkään suuria klaritromysiiniannoksia mykobakteeri-infektion hoitamiseksi.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset aikuispotilailla, joiden klaritromysiinin kokonaisvuorokausiannos oli 1 000 mg ja 2 000 mg, olivat: pahoinvointi, oksentelu, makuuain häiriö, vatsakipu, ripuli, ihottuma, ilmavaivat, päänsärky, ummetus, kuulohäiriö, ASAT- ja ALAT-arvojen suureneminen. Muita, harvemmin esiintyneitä tapahtumia olivat hengenahdistus, unettomuus ja suun kuivuminen. Haittavaikutusten ilmaantuvuudet olivat samaa luokkaa kuin potilailla, joiden hoitoannos oli 1 000 mg tai 2 000 mg, mutta yleisesti ottaen ne olivat noin 3 tai 4 kertaa suuremmat kuin potilailla, joiden klaritromysiinin kokonaisvuorokausiannos oli 4 000 mg.

Näiden immuunipuutteisten potilaiden laboratorioarvot arvioitiin analysoimalla ne arvot, jotka eivät kyseisen testin osalta olleet vakavalla tavalla epänormaaleja (ts. äärimmäisen suuria tai pieniä). Tällä perusteella noin 2–3 prosentilla niistä potilaista, joiden klaritromysiinin vuorokausiannos oli 1 000 mg tai 2 000 mg, oli vakavalla tavalla poikkeava ASAT- tai ALAT-arvo ja epänormaalin pienet valkosolu- ja verihiutalearvot. Näissä kahdessa annostusryhmässä myös veren ureatyyppipitoisuus oli suurentunut prosentuaalisesti pienemmällä osalla potilaista. Epänormaaleja arvoja ilmeni kaikissa parametreissa (paitsi valkosoluarvoissa) hieman enemmän niillä potilailla, joiden vuorokausiannos oli 4 000 mg.

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

Oireet

Suurten klaritromysiiniannosten nielemisen voi odottaa aiheuttavan kohdassa 4.8 lueteltuja haittavaikutuksia, varsinkin maha-suolikanavan oireita. Bipolaarista häiriötä sairastaneella potilaalla havaittiin mielenterveyden muutoksia, epäluuloista käytöstä, hypokalemiata ja hypoksemiata 8 gramman klaritromysiiniannoksen nielemisen jälkeen.

Hoito

Yliannostustapausten hoitoon ei ole spesifistä vastamyrkkyä. Yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset hoidetaan poistamalla pikaisesti imeytymätön lääkeaine ja antamalla tukihoidoa. Mahahuuhdeltu ja tukihoido pitää aloittaa. Aktiivihiihen annosta saattaa olla hyötyä. Imeytymättömän lääkeaineen poistosta mahahuuhdellulla saattaa olla hyötyä varsinkin depotvalmisteen ollessa kyseessä.

Hemodialyysi ja peritoneaaldialyysi eivät odotettavasti vaikuta huomattavasti klaritromysiiniin, kuten eivät muidenkaan makrolidien, pitoisuuteen seerumissa. Vaikeita akuutteja allergisia reaktioita, kuten anafylaktisia sokkeja, saattaa esiintyä hyvin harvoin. Ensimmäisten yliannostusoireiden ilmaantuessa klaritromysiiniin käyttö tulee lopettaa ja tarvittavat hoitotoimenpiteet aloittaa viipymättä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Makrolidit, ATC-koodi: J01FA09

Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on erytromysiini A:n puolisynteettinen johdannainen. Klaritromysiinin antibakteerinen vaikutus perustuu sitoutumiseen sille herkkien bakteerien ribosomien alayksikköön 50s ja proteiinisynteesin estoon. Myös klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti, joka syntyy ensikierron metaboliassa, vaikuttaa antimikrobisesti. Tämän metaboliitin MIC-arvot ovat samansuuruiset tai kaksinkertaiset klaritromysiinin MIC-arvoihin verrattuna, paitsi *H. influenzae* kohdalla, jossa 14-hydroksimetaboliitin aktiivisuus on kaksinkertainen kanta-aineeseen verrattuna.

Resistenssimekanismit

Grampositiivisten organismien resistenssiin makrolidejä vastaan liittyy antibiootin sitoutumiskohdan muutos. MLS_B-tyypin resistenssi, joka voi olla joko konstitutiivinen tai joka indusoituu stafylokokkeissa niiden altistuessa tietyille makrolideille, ja joka on indusoitavissa streptokokeissa, on useiden ribosomaalisen 23S RNA:n peptidyyli transferaasikeskukseen kohdistuvien metylaaseja koodaavien hankinnaisten geenien (erm-perhe) välittämä. Metylaatio estää antibakteeristen lääkkeiden sitoutumista ribosomiin, ja aiheuttaa ristiresistenssin makrolideille (kaikille makrolideille konstitutiivisuuden ollessa kyseessä), linkosamideille ja tyypin B streptogramiineille mutta ei tyypin A streptogramiineille. Harvemmin esiintyviä resistenssiä aiheuttavia mekanismeja ovat entsyymien, kuten esteraasien aiheuttama antimikrobisen aineen hajoaminen ja antimikrobisen aineen aktiivinen ulosvirtaus bakteerista.

Raja-arvot

Streptokokille määritelty klaritromysiinin raja-arvo EUCAST-menetelmällä: herkkä $\leq 0,25$ mikrog/ml; resistenssi $> 0,5$ mikrog/ml.

Herkkyyys

Streptococcus pyogenes ja muut beetahemolyttiset streptokokit, jotka liittyvät kurkunpään streptokokki-infektioihin ja tonsilliittiin, voivat hankkia resistenssin klaritromysiinille, kuten edellä on kuvattu.

Hankitun resistenssin prevalenssi voi vaihdella maantieteellisesti, mutta se on usein yli 10 % EU-maissa ja joskus paljon korkeampi. Ks. kohta 4.4.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Klaritromysiini imeytyy suun kautta ottamisen jälkeen nopeasti maha-suolikanavasta. Suun kautta otettavan klaritromysiinin absoluuttinen hyötyosuus on noin 50 %.

Ruoka hidastaa hieman imeytymistä, mutta sillä ei ole vaikutusta hyötyosuuteen, minkä vuoksi klaritromysiiniä voidaan antaa aterioista riippumatta.

Kun Clarium-depotkapseleita annettiin 400 mg kerran vuorokaudessa, klaritromysiinin huippupitoisuus plasmassa on 0,4–1,2 mikrog/ml ja 14-hydroksiklaritromysiinin pitoisuus on 0,2–0,5 mikrog/ml. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 2–3 päivän kuluessa annostelun aloittamisesta.

Jakautuminen

Klaritromysiinin pitoisuudet kudoksissa ovat useita kertoja suuremmat kuin verenkierrossa ilmenevät pitoisuudet. Suurentuneita pitoisuuksia on havaittu sekä risa- että keuhkokudoksessa. Klaritromysiini tunkeutuu välikorvanesteeseen suurempina pitoisuuksina kuin pitoisuudet seerumissa. Klaritromysiini penetroituu hyvin myös mahan limakerroksen läpi. Klaritromysiinipitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla sen sitoutumisaste plasman proteiineihin on 80 %.

Biotransformaatio

Klaritromysiini metaboloituu maksassa nopeasti (sytokromi P450).

Elimistössä voidaan havaita kolme klaritromysiinin metaboliittia. N-desmetyyliklaritromysiini, deskladinosyyliklaritromysiini ja 14-hydroksiklaritromysiini.

Ihmisellä 14-hydroksiklaritromysiini on klaritromysiinin tärkein metaboliitti. Se vaikuttaa antimikrobisesti.

Eliminaatio

Kerran vuorokaudessa otetun klaritromysiinin eliminaation puoliintumisaika on 11–14 tuntia. Aktiivisen metaboliitin puoliintumisaika on 14–16 tuntia.

Kun radioaktiivista klaritromysiiniä annettiin suun kautta, 70–80 % radioaktiivisuudesta oli mitattavissa ulosteesta. Noin 20–30 % klaritromysiinistä erittyy muuttumattomina aktiivisina aineina virtsaan. Munuaisten vajaatoiminta suurentaa plasman klaritromysiinipitoisuuksia, jos annosta ei pienennetä.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Neljä viikkoa kestäneissä eläinkokeissa klaritromysiinin toksisuuden todettiin riippuvan annoksesta ja hoidon kestosta. Toksisuuden ensimerkit todettiin kaikilla lajeilla maksassa, jossa havaittiin leesioita koirilla ja apinoilla 14 päivän kuluessa. Kyseisen toksisuuden aiheuttavia systeemisiä altistuspitoisuuksia ei tunneta tarkasti, mutta toksiset annokset olivat selvästi suurempia kuin ihmisille suositellut terapeuttiset annokset.

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa (150 mg/kg/vrk) havaittiin kardiovaskulaarisia epämuodostumia.

Mutageenisia vaikutuksia ei todettu klaritromysiiniä koskevissa *in vitro* eikä *in vivo* -tutkimuksissa. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa kaniineille annetut klaritromysiiniannokset (laskimoon) olivat kaksinkertaisia ja apinoille annetut annokset (suun kautta) kymmenkertaisia kliinisiin annoksiin verrattuna, todettiin että spontaanien keskenmenojen määrä suureni. Näihin annoksiin liittyi emoihin kohdistuva toksisuus. Sikiötoksisuutta tai teratogeenisyyttä ei rottatutkimuksissa havaittu. Hiirillä havaittiin, että suulakihalkioiden ilmaantuvuus vaihteli (3–30 %) annosten ollessa 70-kertaisia kliinisiin annoksiin verrattuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
vedetön sitruunahappo
steariinihappo

Pellettien päällyste

Hypromelloosi
Polysorbaatti 80
Talkki
Titaanidioksidi (171)
Polyakrylaattidispersio 30 %
Antifoam C -emulsio:
- dimetikoni
- metyloitu piidioksidi
- syklometikoni
- metyyliselluloosa
- sorbiinihappo
- bentsoehappo

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E171)
Kinoliinikehittäin (E104)
Erytrosiini (E127)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/Aclar/alumiini -läpipainopakkaus.

2, 5, 7, 10 tai 14 kapselia/läpipainoliuskaa.

Pakkauskoot: 2, 4, 6, 7, 10, 14, 20, 22, 24, 28, 50, 100 tai 120 kapselia.

Kaksi kapselia sisältävä pakkaus on aloituspakkaus, jota ei ole tarkoitettu hoitokuuriksi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires SMB S.A.
rue de la Pastorale 26-28
BE-1080 Brussels
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19747

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.3.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen Fimean kotisivuilta www.fimea.fi.