

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clamycinstad 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg klaritromysiiniä.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa painettu "CXT250" mustalla musteella toiselle puolelle.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clamycinstad on tarkoitettu herkkien bakteerien aiheuttamien seuraavien akuuttien ja pitkäaikaisten infektioiden hoitoon:

- Ylähengitysteiden infektiot, kuten tonsilliitti, faryngiitti, sinusiitti ja otitis media.
- Alahengitysteiden infektiot, kuten bronkiitti ja bakteeriperäinen keuhkotulehdus
- Ihoinfektiot ja pehmyskudosinfektiot, kuten impetigo, erysipelas, follikuliitti, furunkuloosi, paiseet, haavatulehdukset ja selluliitti.
- *Mycobacteria*-infektiot, ks. 5.1 Farmakodynamiikka
- Sopivasti yhdistettynä ulkuslääkkeeseen *H.pylorin* häätöön ja peptisten ulkusten uusiutumisen estämiseen potilailla, joilla on *H.pylorin* aiheuttamia ulkuksia.

Hoidon alussa on selvittävä paikallinen antibioottiresistenssitilanne ja hoidon sopivuus.

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaat, joilla on hengitysteiden/ihon tai pehmytkudoksen infektoita.

Aikuiset: Normaaliannos on 250 mg kahdesti vuorokaudessa 7-14 vuorokauden ajan. Vaikeissa infektoissa annos voidaan suurentaa 500 mg:ksi kahdesti vuorokaudessa.

Yli 12-vuotiaat lapset (*Clamycinstad 250 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella käytettäväksi alle 30 kg painavien lasten hoidossa*): kuten aikuiset.

Mykobakteeri-infektiota sairastavat potilaat: Suositeltava alkuannos on 500 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos kliinistä tai bakteriologista vastetta ei ilmene 3-4 viikossa, annos voidaan suurentaa 1000 mg:ksi kahdesti vuorokaudessa.

H.pylorin häätö (aikuis) potilailla, joilla on pohjukaissuolen haava:

Kolmoishoito (7-14 päivää): klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja lansopratsoli 30 mg kahdesti vuorokaudessa amoksisyliinin kahdesti vuorokaudessa annettavan 1000 mg:n annoksen kanssa.

Kolmoishoito (7 päivää): klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja lansopratsoli 30 mg kahdesti vuorokaudessa metronidatsolin kahdesti vuorokaudessa annettavan 400 mg:n annoksen kanssa.

Kolmoishoito (7 päivää): klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja omepratsoli 40 mg vuorokaudessa amoksisyliiniin kahdesti vuorokaudessa annettavan 1000 mg:n annoksen tai metronidatsolin kahdesti vuorokaudessa annettavan 400 mg annoksen kanssa.

Kolmoishoito (10 päivää): klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa amoksisyliiniin kahdesti vuorokaudessa annettavan 1000 mg:n annoksen ja omepratsolin kerran vuorokaudessa annettavan 20 mg:n annoksen kanssa.

Läkkäät potilaat: kuten aikuiset

Munuaisten vajaatoiminta:

Annoksen pienentäminen ei ole yleensä tarpeen paitsi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30ml/min). Jos annosta on pienennettävä, vuorokauden kokonaisannos on puolitettava, esim. annetaan 250 mg kerran vuorokaudessa tai 250 mg kahdesti vuorokaudessa vaikeimmissa infektioissa. Hoitoa ei pidä jatkaa yli 14 päivän näillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta:

Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen potilailla, joiden maksan toiminta on normaali. Klaritromysiini eliminoituu lähinnä maksan ja munuaisten kautta, joten lääkettä on käytettävä varoen potilailla, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai keskivaikeasti heikentynyt. Potilaiden, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai keskivaikeasti heikentynyt, on seurattava huolellisesti heidän saadessaan klaritromysiinihoitoa. Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei pidä hoitaa klaritromysiinillä.

Clamycinstad-tabletit voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys klaritromysiinille tai valmisteen jollekin aineelle. Tunnettu yliherkkyys makrolideille. Samanaikainen astemitsoli-, sisapridi-, pimotsidi- tai terfenadiinilääkitys, erityisesti sydänpotilailla (arytmia, bradykardia, pidentynyt QT-aika, iskemia) tai elektrolyyttiaineenvaihdunnan häiriöt. Klaritromysiiniä ja ergotamiinin johdoksia ei pidä käyttää samanaikaisesti. Klaritromysiinin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Klaritromysiiniä ei pidä antaa hypokalemiaa sairastaville potilaille (QT-ajan pidentyminen).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityistä varovaisuutta on noudatettava maksan ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Ristiallergiaa klaritromysiinin ja muiden makrolidien sekä klindamysiinin ja linkomysiinin kanssa voi esiintyä.

Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu lähes kaikilla mikrobilääkkeillä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen.

Klaritromysiiniä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden, etenkin aminoglykosidien, kanssa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Klaritromysiini vaikuttaa teofylliinin aineenvaihduntaan lisäämällä sen pitoisuutta plasmassa. Tällä voi olla kliinistä merkitystä potilaalle, jolla plasman teofylliinipitoisuudet ovat kohonneet klaritromysiinihoidon alkaessa.

Klaritromysiini voi voimistaa varfariinin tehoa. Protrombiiniaikaa on seurattava näillä potilailla. Klaritromysiini muuttaa karbamatsepiinin ja sen aktiivisen metaboliitin suhdetta (karbamatsepiinin pitoisuus nousee ja metaboliitin laskee). Tämä johtunee karbamatsepiinin aineenvaihdunnan vähenemisestä.

Klaritromysiinin käyttö potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti sytokromi P450:n kautta metaboloituvia lääkkeitä (esim. terfenadiini, sisapridi, lovastatiini, simvastatiini, disopyramidi, fenytoiini, pimotsidi, ritonaviiri, rifabutiini, siklosporiini, takrolimuusi, loratadiini, metyyliiprednisoloni, vinblastiini, sildenafili, midatsolaami ja triatsolaami) voi aiheuttaa kyseisten lääkkeiden pitoisuuden nousua seerumissa.

Makrolidien on raportoitu vaikuttavan terfenadiinin aineenvaihduntaan, jolloin terfenadiiniarvot kohoavat, minkä on yksittäistapauksissa osoitettu aiheuttavan sydämen rytmihäiriöitä. Samankaltaisia vaikutuksia on raportoitu olevan myös astemitsolin ja klaritromysiinin samanaikaisella käytöllä (ks. 4.3 Vasta-aiheet).

Klaritromysiinin ja HMG-CoA inhibiittorien, kuten lovastatiinin ja simvastatiinin, samanaikaisen käytön yhteydessä on harvoin raportoitu rbdomyolyysia.

Digoksiinin vaikutus voi voimistua, jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiiniä.

Klaritromysiinitablettien ja tsidovudiinin oraalinen käyttö samanaikaisesti HIV-infektiota sairastavilla potilailla voi vähentää tsidovudiinin vakaan tilan pitoisuuksia.

4.6 Raskaus ja imetys:

Klaritromysiinin käytöstä raskauden aikana on erittäin niukasti kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on todettu alkiotoksinen vaikutus. Emoeläinten saama systeemialtistus on ollut voimakas, minkä vuoksi vaikutuksella ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Klaritromysiini erittyy äidinmaitoon. Klaritromysiiniä ei tule käyttää raskauden ja imetyksen aikana ilman painavaa syytä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ei ole raportoitu tähän mennessä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleiset (>1/100, <1/10)	Yleisluontoiset: Maha-suolikanava	Päänsärky Mahakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia
	Muut: Iho:	Makuaistin muutokset Eksanteema
Epätavalliset (>1/100, <1/1000)	Maksa:	Kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000)	Muut (yliherkkyysoireet) Metabolia:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi Hypoglykemia
Erittäin harvinaiset (<1/10,000)	Veri: Maha-ohutsuoli: Maksa:	Leukopenia, trombositopenia Pankreatiitti Kuolemaan johtava maksan vajaatoiminta

Suutulehdusta, kielitulehdusta, suusammasta, sukuelinten hiivasieni-infektioita ja kielen värjäytymistä on havaittu. Muita haittavaikutuksia ovat eriaisteiset allergiset reaktiot urtikariasta ja lievistä iho-oireista aina anafylaksiin saakka. Makuvääristymiä saattaa esiintyä.

Ohimeneviä keskushermostovaikutuksia, kuten heitehuimausta, ahdistuneisuutta, unettomuutta, painajaisia, tinnitusta, desorientaatiota, hallusinaatioita, psykoosia ja depersonalisaatiota on ilmoitettu, mutta syy-yhteyttä lääkitykseen ei ole vahvistettu.

Makuvääristymien yhteydessä on joskus raportoitu myös hajuainin muutoksia. Klaritromysiinillä hoidetuilla potilailla on raportoitu myös hampaiden värjäytymistä. Värjäytyminen poistetaan hampaiden huolellisella puhdistamisella.

Kuten useilla muillakin makrolideilla, maksan toimintahäiriöitä (yleensä korjaantuvia) ja siihen liittyvissä maksan toimintakokeissa näkyviä muutoksia, hepatiittia ja kolestaasia joko ikteruksen kera tai ilman ikterusta, on raportoitu. Maksan toimintahäiriö voi olla vaikea, ja erittäin harvoin on raportoitu kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa. Klaritromysiinihoidon yhteydessä on kuvattu korjaantuvaa kuulon alenemista suurina annoksina käytettäessä. Hypoglykemiaa on raportoitu harvoin. Osa tapauksista on liittynyt samanaikaiseen oraaliseen hypoglykemiseen lääkitykseen tai insuliinihoitoon.

Yksittäistä seerumin kreatiniiniarvojen kohoamista on raportoitu.

QT-ajan pidentymistä, kammiotakykardiaa ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) on raportoitu harvoin.

4.9 Yliannostus

Erityistä vastalääkettä ei ole.

Suurten klaritromysiiniannosten voidaan odottaa aiheuttavan gastrointestinaalisia oireita.

Yliannostukseen liittyvät allergiset reaktiot on hoidettava välittömästi eliminoimalla imeytymätön lääkeaine ja antamalla tukihoidtoa. Hemo- ja peritoneaalidialyysi eivät merkittävästi vaikuta klaritromysiiniin, kuten eivät muidenkaan makrolidien pitoisuuksiin seerumissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi J01FA09.

Klaritromysiini on puolisynteettinen makrolidi ja A-erytromysiini johdos. Antibakteerinen vaikutus perustuu siihen, että aine sitoutuu bakteerien ribosomeihin ja estää proteiinisynteesin. Klaritromysiinin antibakteerikirjo kattaa streptokokit, pneumokokit ja stafylokokit. Herkkiä ovat myös *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* ja *Helicobacter pylori*. *Haemophilus influenzae* ei ole täysin herkkä in vitro MIC-määrittelyissä. Klaritromysiinin biotransformaatiossa muodostuu kuitenkin aktiivista metaboliittia 14-OH-klaritromysiiniä, jonka additiivinen vaikutus voi selittää valmisteen terapeuttisen tehon *Haemophilus influenzae* -bakteerin aiheuttamissa infektioissa.

Raja-arvot:

NCCLS: *staphylococci*: S ≤ 2 mg/l, R ≥ 8 mg/l
streptococci: S ≤ 0,25 mg/l, R ≥ 1 mg/l
Haemophilus spp.: S ≤ 0,8 mg/l, R ≥ 32,0 mg/l
H.pylori: S < 0,25 mg/l, R > 2,0 mg/l

SRGA: muut kyseeseen tulevat mikro-organismit (*Maroxella*, *Enterococci*, *Bordetella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* ja *Mycobacterium*):

S ≤ 0,5 mg/l, R ≥ 8,0 mg/l

Herkyys

Resistenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja organismikohtaisesti. Infektioiden hoidossa tarvitaan paikallisia resistenssitietoja, etenkin jos kyse on vaikeasta infektiosta.

Seuraavassa on vain ohjeellista tietoa bakteerien herkkydestä klaritromysiinille.

Organismi	Resistenssitilanne (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 – 34,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ES)	< 10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS)	0 - 8
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PI)	0 – 30,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PR)	16 – 39,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	<10 – 18,2
<i>Staphylococcus aureus</i> (βLN)	4,3 – 7,6
<i>Staphylococcus aureus</i> (βLN, MS)	4,3 – 5,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (βLP, MS)	3,6 – 4,3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 - <50
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 - <50
<i>Streptococci, β-hemolyttinen gp C,F,G</i>	<10
<i>Streptococci, viridans gp (ES)</i>	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 – 26
<i>Haemophilus influenzae</i> (βLN)	<10
<i>Haemophilus influenzae</i> (βLN, AR)	0
<i>Haemophilus influenzae</i> (βLN, AS)	0 – 0,1
<i>Haemophilus influenzae</i> (βLP)	0 – 1,8
<i>Haemophilus influenzae</i> (CR)	>10, <50
<i>Haemophilus influenzae</i> (CS)	<10
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0 - < 10
<i>Moraxella catarrhalis</i> (βLN)	0
<i>Moraxella catarrhalis</i> (βLP)	0
<i>Bordetella parapertussis</i>	0
<i>Bordetella pertussis</i>	0
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<10
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0
<i>Enterococcus faecium</i>	<10
<i>Helicobacter pylori</i>	1,7 - <50
<i>Legionella spp</i>	0
<i>Legionella pneumophila</i>	0
<i>Mycobacterium marinum</i>	3
<i>Mycobacterium leprae</i>	-
<i>Mycobacterium kansasii</i>	-
<i>Mycobacterium chelonae</i>	-
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	-
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0
<i>Clostridium perfringens</i>	-
<i>Peptococcus sp.</i>	-

<i>Peptostreptococcus sp.</i>	-
<i>Propionibacterium acnes.</i>	-
<i>Seuraavat bakteerit ovat resistenttejä:</i>	
<i>S.aureus</i> (β LP, MR)	85,7 – 92,9
<i>S.pneumoniae</i> (ER)	>50
Streptococci, viridans gp (ER)	>50
<i>Mycobacterium hominis</i>	100

PS – penisilliiniherkkä; PI – penisilliini-keskiherkkä; PR – penisilliiniresistentti; MR – metisilliiniresistentti; MS – metisilliiniherkkä; β LP – β -laktamaasi-positiivinen; β LN – β -laktamaasi-negatiivinen; AS – ampicilliiniherkkä; AR – ampicilliiniresistentti; ES – erytromysiiniherkkä; ER – erytromysiiniresistentti; CS – kefuroksiimiherkkä; CR – kefuroksimiresistentti

5.2 Farmakokinetiikka

Klaritromysiinin ensikierron aineenvaihdunta on huomattava. Sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 55 % eikä samanaikainen ruoan nauttiminen vaikuta siihen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua annostelusta. Eliminaatiokinetiikka on annoksesta riippuvainen (ei-lineaarinen).

Annostuksella 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on puoliintumisaika 2-4 tuntia ja huippupitoisuus plasmassa 1-2 mg/l. Suuremmilla annoksilla (1000 mg/vrk) ovat vastaavat arvot n. 5 tuntia ja 2-2,5 mg/l.

Proteiiniin sitoutumisaste on 70 %. Klaritromysiini on erittäin lipofiilinen ja sen jakautumistilavuus on 200-400 l. Klaritromysiini penetroituu hyvin nielurisakudokseen ja välikorvaeritteeseen, jossa on osoitettu kaksinkertaisia pitoisuuksia plasmassa verrattuna.

Klaritromysiini metaboloituu maksassa hydroksyloitumalla ja demetyloitumalla. Aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin (noin 75 % klaritromysiinin aktiviteetista) puoliintumisaika on noin 5 h, ja plasman huippupitoisuus 0,6 mg/l. Noin 20 % annoksesta erittyy munuaisteitse muuttumattomana klaritromysiininä; osuus suurenee annoksen suuretessa. Hydroksimetaboliitti metaboloituu ja erittyy ulosteeseen. Plasmapuhdistumaksi on laskettu noin 700 ml/min ja renaaliseksi puhdistumaksi noin 170 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta nostaa klaritromysiinin plasmatasoja. Vaikea maksan vajaatoiminta alentaa metaboloitumiskyvyn heikentymisen vuoksi hydroksimetaboliitin pitoisuutta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Neljä viikkoa kestäneissä eläintutkimuksissa klaritromysiinin toksisuuden todettiin riippuvan annoksesta ja hoidon kestosta. Toksisuuden ensi merkit todettiin kaikilla lajeilla maksassa, jossa nähtiin leesioita koirilla ja apinoilla 14 päivän kuluessa. Tähän toksisuuteen liittyviä altistuksen systeemisiä pitoisuuksia ei tiedetä tarkasti, mutta toksiset annokset (300 mg/kg/vrk) olivat selvästi suurempia kuin ihmisten hoitoon tarkoitetut annokset.

Mutagenisiä vaikutuksia ei todettu klaritromysiiniä koskevissa in vitro eikä in vivo -tutkimuksissa. Haittavaikutuksia ei raportoitu rotilla tehdyistä hedelmällisyys- ja suvunjakamistutkimuksista (annostus 150 mg/kg/vrk). Rotilla, Uuden Seelannin kaneilla ja cynomolgus-makiapinoilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisuuden merkkejä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletit: Kroskarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa, vedetön, kolloidinen piidioksidi, povidoni, steariinihapo, magnesiumstearaatti, talkki.

Kalvopäällystys (Opadry 20 H 52875): hypromelloosi, propyleeniglykoli, hydroksipropyyliselluloosa, talkki, titaanidioksidi (E171), kinoliinikeltainen (E104), vanilliini.

Merkitsemismuste (Opacode S-1-8152 HV): sellakka, musta rautaoksidi, lesitiini (soija),
vaahdonestoaine DC 1510 (polydimetyylisiloksaani).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkauskoot: 1,2, 7, 10, 12, 14,15, 20, 21, 28, 30, 32, 42, 50,56, 60, 90, 100, 250, 500 tablettia
(läpipainopakkaus, PVC/PVDC-alumiinifolio).

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisiä ohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17374

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

-

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.05.2003