

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeclar 50 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää: 50 mg klaritromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi millilitra sisältää sakkaroosia 455 mg ja risiiniöljyä 6,4 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten

Rakeet oraalisuspensiota varten vaihtelevat sävyltään valkoisesta vaaleankeltaiseen/vaaleanharmaaseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zeclar-oraalisuspensio on tarkoitettu sille herkkien mikrobien aiheuttamien infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1)

- alahengitystieinfektiot, kuten bronkiitti ja pneumonia (ks. herkkyiden testaaminen kohdissa 4.4 ja 5.1)
- ylähengitystieinfektiot, kuten sinuiitti ja faryngiitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten follikuliitti, selluliitti ja erysipelas (ks. herkkyiden testaaminen kohdissa 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Alle 12-vuotiaat lapset: Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspension käyttöä 6 kk–12 v:n ikäisillä lapsilla. Siksi alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota (rakeita oraalisuspensiota varten).

Suositusannos 6 kuukauden ikäisille tai sitä vanhemmille lapsille on 7,5 mg/kg 2 kertaa vuorokaudessa. Hoidon tavallinen kesto on 5–10 vuorokautta riippuen sairaudesta. Ruokailu ei vaikuta Zeclar-oraalisuspension imeytymiseen. Kokemukset alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidosta puuttuvat.

Seuraavassa taulukossa on lapsen painoon perustuvat Zeclar 50 mg/ml oraalisen suspension annostelusuositukset:

| Paino | Ikä | Annostelu | Sopiva pakkaus |
|----------|-------------|-------------|----------------|
| 12–19 kg | 2–4 vuotta | 2,5 ml x 2 | 50 ml |
| 20–29 kg | 4–8 vuotta | 3,75 ml x 2 | 100 ml |
| 30–40 kg | 8–12 vuotta | 5 ml x 2 | 100 ml |

Lapsilla < 8 kg tai < 1 vuotta annos sovitetaan painon mukaan (noin 7,5 mg/kg 2 kertaa vuorokaudessa).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoiminnassa, etenkin jos kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73 m², annos on puolitettava, ts. 7,5 mg/kg 1 kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on korkeintaan 14 vuorokautta.

Annostus ritonaviirin kanssa

Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on laaja, annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Munuaisten vajaatoiminnassa on kuitenkin harkittava seuraavaa annoksen muuttamista: Jos kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, klaritromysiiniannosta on pienennettävä 50 %, ja jos kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, annosta on pienennettävä 75 %. Klaritromysiinin annos ei saa ylittää 1 g/vrk, jos sitä annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa.

Valmisteen käsittely

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, makrolidiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa, 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 saa antaa hypokaleemisille potilaille (riski QT-ajan pidentymiselle).

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on anamneesissa QT-ajan pidentymistä (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen) tai kammiotakykardiaa, 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 rabdomyolyyysin, riskiä (ks. kohta 4.4).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on samanaikaisesti vaikea maksan vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriö.

Klaritromysiiniä, kuten muitakaan vahvoja CYP3A4 inhibiittoreita, ei pidä käyttää samanaikaisesti kolkisiinia saaville potilaille.

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 annettaessa klaritromysiiniä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Klaritromysiini erittyy pääasiassa maksan kautta. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa tätä antibioottia potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. 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 antibiootin annostelun jälkeen, minkä vuoksi esitiedot on arvioitava huolellisesti. Klaritromysiinihoidon lopettamista on harkittava käyttöaiheesta riippumatta. Mikrobiologiset testit pitää tehdä ja aloittaa asianmukainen hoito. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei saa käyttää.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kolkisiinimyrkytyksiä, kun klaritromysiiniä ja kolkisiinia on käytetty samanaikaisesti, etenkin iäkkäillä potilailla ja/tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.5). 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 laskimonsisäisesti tai bukkalisesti (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 yliherkkyysoireiden, 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).

Ristiresistenssin mahdollisuus klaritromysiinin ja muiden makrolidivalmisteiden sekä linkomysiinin ja klindamysiinin kesken on huomioitava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit):

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

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini:

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden (kuten esim. sulfonyyliureat) 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 vakavien verenvuotojen, INR-arvojen (International Normalized Ratio) merkitsevän suurenemisen ja protrombiiniajan merkitsevän pitenemisen riski (ks. kohta 4.5). INR-arvoja ja protrombiiniaikaa tulee seurata tiheästi, kun potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja peroraalisia antikoagulantteja.

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

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

Apuaineet

Yksi millilitra käyttövalmista Zeclar-oraalisuspensiota sisältää 455 mg sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasipuutos, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Määrättäessä tätä lääkevalmistetta diabetespotilaille sakkaroosipitoisuus tulee ottaa huomioon.

Yksi millilitra käyttövalmista Zeclar-oraalisuspensiota sisältää 6,4 mg risiniöljyä. Tämä voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

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, kammiovärinä 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, kammiovärinä 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-kertaiseksi 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, mukaanlukien

rabdomyolyyysi, riskiä. Rabdomyolyyysiä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Jos klaritromysiinin käyttöä ei voida välttää, pitäälovastatiini- 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 määrämistä. Tällöin on harkittava sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini). Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja merkkien varalta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin

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

Seuraavien lääkkeiden tiedetään tai epäillään vaikuttavan 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-OH-klaritromysiinin, vakaan tilan pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi flukonatsolin samanaikaisen annon yhteydessä. Klaritromysiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

Ritonaviiri

Farmakokinetiikan tutkimus osoitti, että ritonaviirin (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 terapeuttinen leveys on suuri, joten annosmuutokset eivät todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

Jos potilaalla on keskivaikea 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).

Yli 1 000 mg/vrk:n klaritromysiiniannoksia ei saa käyttää samanaikaisesti proteaasineestäjien kanssa (ks. kohta 4.2).

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

Efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

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

Etraviriini

Etraviriini laskee 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. MAC-infektioiden hoidossa on siis harkittava muiden vaihtoehtojen kuin klaritromysiinin käyttöä.

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 suurena määrinä 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, metyyliprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, peroraaliset antikoagulantit (esim. varfariini), epätyypilliset psykoosilääkkeet (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.

Rytmihäiriölääkkeet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kääntyvien kärkien takykardiaa, kun klaritromysiiniä on käytetty yhdessä kinidiinin tai disopyramidin kanssa. Potilaan EKG:tä tulee 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 diabeteslääkkeitä käytettäessä esim. nateglinidi ja repaglinidi klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymien 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, tadalafili ja vardenafiili

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

Teofylliini ja karbamatsapiini

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

Tolterodiini

Tolterodiinin metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP2D6-välitteisesti. Osalla väestöstä ei kuitenkaan ole CYP2D6-entsyymitoimintaa, ja näillä henkilöillä metabolian on havaittu tapahtuvan CYP3A:n välityksellä.

Tässä väestöryhmässä CYP3A-toiminnan estyminen suurentaa seerumin tolterodiinipitoisuuksia merkitsevästi. CYP3A-estäjää kuten klaritromysiiniä käytettäessä tolterodiiniannostuksen pienentäminen voi olla tarpeen potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia.

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (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

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 klaritromysiiniälistuksen ja pienensi altistusta 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 proteaasineestäjien kanssa (ks. kohta 4.2).

Kalsiumkanavan salpaajat

Varovaisuutta on noudatettava, kun CYP3A4:n kautta metaboloituvia kalsiumkanavan salpaajia (esim. verapamiili, amlodipiini, diltiatseemi) ja klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti hypotensioriskin vuoksi. Yhteisvaikutuksen seurauksena klaritromysiinin sekä kalsiumkanavan salpaajan plasmapitoisuudet saattavat suurentua. Klaritromysiinia 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 tulee 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

todennukaista käsitystä vaikutuksista, joita havaitaan sakinaviirin kovia liivatekapseleita käytettäessä.

Tehostamattomalla sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todennukaista käsitystä vaikutuksista, joita havaitaan sakinaviiri-/ritonaviirihoidon yhteydessä. Kun sakinaviiri otetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon ritonaviirin mahdollinen vaikutus klaritromysiiniin (ks. kohta Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin, edellä).

4.6 He delmällisyys, 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. 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, kierto- ja sekavuutta ja ajan- ja paikantajun heikkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

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

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleiset $\geq 1/10$ | Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$ | Melko harvinaiset $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$ | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)* |
|-----------------|------------------------------|------------------------------------|---|---|
| Infektiot | | | Ihonalaiskudoksen tulehdus ¹ , kandidiaasi, gastroenteriitti ² , infektiot ³ , emätintulehdus | Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu |

| 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)* |
|--|-------------------------|---|--|--|
| Veri ja imukudos | | | Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombosytomia ³ , eosinofilia ⁴ | Agranulosytoosi, trombosytopenia |
| Immuunijärjestelmä | | | Anafylaktistyyppiset reaktiot ¹ , yliherkkyys | Anafylaktiset reaktiot angioödeema |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³ | Psykoottiset häiriöt, sekavuus ⁵ , depersonalisaatio, masennus, ajan- ja paikantajan heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet, mania |
| Hermosto | | Dysgeusia, päänsärky, makuaistin häiriöt | Tajunnanmenetyt 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 välikarsina | | | Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹ | |
| Ruuansulatuselimistö | | Ripuli, oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu | Esofagiitti ¹ , ruokatorven refluksitauti ² , gastriitti, peräaukon kipu ² , stomatiitti, glossiitti, vatsan pullotus 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 GGT-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 systeemisiä oireita |

| 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)* (DRESS), akne |
|---|---|--|---|--|
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Lihasspasmit ³ , tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys ¹ , lihaskipu ² | Rabdomyolyysi ^{2, 6} , myopatia |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Veren kreatiniiniarvojen nousu ¹ , veren urea- arvojen nousu ¹ | Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinefriitti |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Injektiokohdan laskimo- tulehdus ¹ | Injektiokohdan kipu ¹ , injektiokohdan tulehdus ¹ | Huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , astenia, rintakipu ⁴ , vilunväristykset ⁴ , väsymys ⁴ | |
| Tutkimukset | | | Poikkeava albumiini- /globuliinisuhde ¹ , AFOS- arvon nousu ⁴ , veren laktaattidehydrogenaasi- arvojen nousu ⁴ | INR-arvon nousu, protrombiiniajan 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 oraalisuusensiota 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 rabdomyolyysia koskeneissa raporteissa klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin tunnetusti liittyy rabdomyolyysia, 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 ruuansulatuskanavan 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. Laskimoon annettavasta klaritromysiinistä ei voida antaa annostussuosituksia alle 12-vuotiaille potilaille, sillä tietoja ei ole riittävästi.

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 klaritromysiinikokonaissannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuaiistin muutokset, vatsakipu, ripuli, ihottuma, ilmavaivat, päänsärky, ummetus, kuulohäiriöt ja ASAT- ja ALAT-arvojen nousu. Muita harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat hengenahdistus, unettomuus ja suun kuivuus. Haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 1 000 mg:aa ja 2 000 mg:aa käyttäneillä potilailla samaa luokkaa, kun taas 4 000 mg:n klaritromysiinikokonaissannoksella 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 verihutialemäärät 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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

Raporttien perusteella suuret oraaliset klaritromysiiniannokset aiheuttavat todennäköisesti ruuansulatuskanavan oireita. Yksi potilas, jolla oli aikaisemmin todettu kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti tabletteina 8 gramman annoksen klaritromysiiniä, ja hänellä todettiin psykkisen tilan muutoksia, paranoidista käyttäytymistä, hypokalemiää ja hypoksemiaa. Yliannostukseen liittyviä allergisia reaktioita hoidetaan poistamalla imeytymätön lääkeaine nopeasti elimistöstä lääkehiiltä antamalla ja aloittamalla tukihoidotoimenpiteet. Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei todennäköisesti vaikuta

merkittävästi klaritromysiiniin kuten ei muidenkaan makrolidien pitoisuuteen seerumissa. Klaritromysiinille ei ole spesifistä antidoottia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on puolisynteettinen A-erytromysiini johdos. Sen antibakteerinen vaikutus perustuu siihen, että aine sitoutuu sille herkkien bakteerien ribosomien alayksikköön 50S ja estää proteiinisynteesiä. Klaritromysiini on erittäin tehokasta aerobisia ja anaerobisia grampositiivisia ja gramnegatiivisia mikrobeja vastaan. Klaritromysiinin MIC-arvot ovat yleensä puolet erytromysiinin MIC-arvoista.

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

Herkkyden raja-arvot

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

| Raja-arvot (MIC, mikrog/ml) | | |
|------------------------------|-------------------|---------------------|
| Mikro-organismi | Herkät (\leq) | Resistentit ($>$) |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 0,25 mikrog/ml | 0,5 mikrog/ml |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 1 mikrog/ml | 2 mikrog/ml |
| <i>Haemophilus</i> spp. | 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 raja-arvoksi \leq 0,25 mikrog/ml.

Mikrobiologia

Klaritromysiini tehoaa yleensä hyvin seuraaviin mikrobeihin *in vitro*:

Grampositiiviset bakteerit:

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkkä), *Streptococcus pyogenes* (ryhmän A beetahemolyttiset streptokokit), alfa hemolyttiset streptokokit (*Viridans*-ryhmä), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Gramnegatiiviset bakteerit:

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Pasteurella multocida*, *Bacteroides melaninogenicus*.

Mykoplasmat:

Mycoplasma pneumoniae, *Ureaplasma urealyticum*.

Muut organismit:

Chlamydia trachomatis, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*,

Mycobacterium chelonae, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*.

Anaerobiset bakteerit:

Clostridium perfringens, *Peptococcus*-suvut, *Peptostreptococcus*-suvut, *Propionibacterium acnes*.

Klaritromysiinillä on bakterisidinen vaikutus useisiin bakteerikantoihin. Tällaisia mikrobeja ovat esim. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* ja *Campylobacter* spp.

5.2 Farmakokineetiikka

Klaritromysiinin ensikierron metabolia on voimakasta. Sen biologinen hyötyosuus on noin 55 % eikä samanaikainen ruuan nauttiminen vaikuta hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnissa. Eliminaatiokineetiikka on annoksesta riippuvaista (ei-lineaarista). Annostuksella 7,5 mg painokiloa kohti aamuin ja illoin huippupitoisuus plasmassa on noin 4,6 mg/l. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on 70 %. Klaritromysiini on erittäin lipofiilistä, ja sen jakautumistilavuus on 200–400 l. Klaritromysiini penetroituu hyvin nielurisakudokseen ja välikorvaeritteeseen, joissa 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; mikä 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 pitoisuuksia plasmassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa hydroksimetaboliitin pitoisuudet alenevat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä tutkimuksissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annokseen ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla pääasiainen 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 lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei 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 %) kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia, minkä oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymisestä. Kahdessa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin suulakihalkioita vaihtelevalla insidenssillä (3–30 %) ja apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emolle.

Muita toksikologisia löydöksiä ei ole raportoitu potilaiden hoitoon suositelluilla annostasoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rakeiden ainesosat sekä kalvopäällyste

Karbomeerit

Povidoni K90

Hypromelloosiftalaatti
Risiiniöljy, neitsytöljy

Muut ainesosat

Piidioksidi
Sakkarooosi
Ksantaanikumi
Kaliumsorbaatti
Sitruunahappo, vedetön
Maltodekstriini
Titaanidioksidi (väriaine E171)
Aromiaineita (tuttifrutti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.
Käyttövalmis suspensio: 14 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Avaamaton pullo: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HPDE-pullo ja turvasuljin. Pakkauksessa mukana annosruisku.

Pakkauskoot: 50 ml ja 100 ml.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Toimitusohje apteekille: Lisää pienissä erissä pulloa välillä ravistaen 27 ml (50 ml:n pulloon) tai 55 ml (100 ml:n pulloon) puhdistettua vettä ja lopuksi ravista kunnes kaikki partikkelit ovat suspensoituneet.

Paina pakkauksessa mukana oleva muovitulppa pullon suuhun ja kierrä korkki kiinni.
Valmis suspensio vaihtelee sävyltään valkoisesta vaaleankeltaiseen/vaaleanharmaaseen ja on rakenteeltaan rakeista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13090

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.11.1998
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 7.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.2.2018