

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeclar 50 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää: 50 mg klaritromysiiniä
Apuaine: yksi millilitra sisältää sakkaroosia 484 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 indisoitu sille herkkien mikrobien aiheuttamissa infektioissa.

Näitä ovat:

- Alahengitystieinfektiot, kuten bronkiitti ja pneumonia.
- Ylähengitystieinfektiot, kuten sinuiitti ja faryngiitti.
- Iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten follikuliitti, selluliitti ja erysipelas.

Klaritromysiinin, kuten muidenkin antibioottien käytön yhteydessä on huomioitava paikallinen resistenssitilanne.

4.2. Annostus ja antotapa

Alle 12-vuotiaat lapset:

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu lapsille tarkoitetun klaritromysiinisuspension käyttöä 6 kk–12 v 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 Zeclarin imeytymiseen. Kokemukset alle 6-kuukauden ikäisten lasten hoidosta puuttuvat.

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:

Jos kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, 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.

4.3. Vasta-aiheet

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä makrolidiantibiooteille tai jollekin Zeclar-rakeiden apuaineelle.

Klaritromysiiniä ja ergotamiinia tai dihydroergotamiinia ei saa käyttää samanaikaisesti.

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja sydämen rytmihäiriötä, mm. kammiotakykardiaa, kammiovärinää ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa on vasta-aiheista, sillä tällöin voi esiintyä ergotalkaloidien aiheuttamaa toksisuutta. Klaritromysiinin samanaikainen käyttö lovastatiinin ja simvastatiinin kanssa on myös vasta-aiheinen.

Klaritromysiiniä ei saa antaa hypokaleemisille potilaille (QT-ajan pidentyminen).

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on anamneesissa QT-ajan pitenemistä tai kammiotakykardiaa kuten kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) lovastatiinin ja simvastatiinin kanssa rabdomyolyyrisiriskin vuoksi. Näiden lääkkeiden käyttö on lopetettava klaritromysiinihoidon ajaksi (ks. kohta 4.4).

Kolkisiini on vasta-aiheinen munuaisten- ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti P-glykoproteiini- tai vahvaa CYP3A4-estäjää.

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).

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

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa klaritromysiiniä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan toiminnanhäiriö, mukaan lukien suurentuneet maksaentsyymiarvot ja hepatosellulaari ja /tai kolestaattinen hepatiitti sekä että ilman keltaisuutta, on raportoitu klaritromysiinin käytön yhteydessä. Tämän maksan toiminnanhäiriö voi olla vakava ja on usein korjautuva. Kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8) on ilmoitettu. Joillakin potilailla on mahdollisesti ollut entuudestaan maksasairaus tai he ovat mahdollisesti käyttäneet muita maksatoksisia valmisteita. Potilaita tulee kehottaa lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyy maksasairauden oireita ja löydöksiä, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aristusta.

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

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu liittyneen lähes kaikkien antibioottien käyttöön, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Jos pitkittyvää ripulia ilmenee, pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon.

Clostridium difficile-mikrobin aiheuttamaa ripulia on raportoitu liittyneen lähes kaikkien antibioottien käyttöön, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Antibioottien käyttö voi vaikuttaa paksunsuolen normaaliflooraan ja näin johtaa *C. difficile* liikakasvuun. Jos pitkittyvää ripulia ilmenee, *C. difficile* aiheuttama ripulin mahdollisuus on otettava huomioon. *C. difficile* aiheuttamaa ripulia on raportoitu ilmenneen jopa kaksi kuukautta antibiootin annostelun jälkeen.

Myasthenia gravista sairastavilla potilailla on raportoitu oireiden pahenemista, kun he ovat saaneet klaritromysiiniä.

Klaritromysiini erittyy pääasiassa maksan kautta. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa tätä antibioottia potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa. Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa klaritromysiiniä potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. (Ks. kohta 4.2)

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kolkisiiniemyrkytyksiä, kun klaritromysiiniä ja kolkisiinia on käytetty samanaikaisesti etenkin iäkkäillä potilailla ja/tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Jos kolkisiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö on tarpeen, potilasta tulee seurata kolkisiiniemyrkytyksen kliinisten merkkien varalta.

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

QT-ajan pitenemisriskin vuoksi klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla on anamneesissa QT-ajan pitenemistä tai kammioarytmioita kuten kääntyvien kärkien takykardiaa.

Keuhkokuume: *Streptococcus pneumoniae* -kannoissa esiintyy resistenssiä makrolideille, joten mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää, jos klaritromysiiniä määrätään avohoitokeuhkokuumeen hoitoon. Sairaalakeuhkokuumetta hoidettaessa klaritromysiiniä on käytettävä yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

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

Jos vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita kehittyy (esim. anafylaksi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), klaritromysiinihoito lopetetaan heti ja asianmukainen hoito aloitetaan ripeästi.

Klaritromysiinin käytössä tulee noudattaa 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.

Tablettimuotoiset diabeteslääkkeet / insuliini: Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkitsevää hypoglykemiaa. Tiettyjä tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä käytettäessä (esim. nateglinidi, pioglitatsoni, repaglinidi ja rosiglitatsoni) klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymin esto saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Peroraaliset antikoagulantit: Klaritromysiinin ja varfariinin samanaikaiseen käyttöön liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvojen (International Normalized Ratio) merkitsevän suurenemisen ja protrombiinajan merkitsevän pitenemisen riski (ks. kohta 4.5). INR-arvoja ja protrombiiniaikaa tulee seurata tiheästi, kun potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja peroraalisia antikoagulantteja.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Klaritromysiinin, kuten muidenkin makrolidien, on ilmoitettu suurentavan HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä lääkkeitä samanaikaisesti, on ilmoitettu harvinaisina tapauksina rabdomyolyyysiä. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta. Rabdomyolyyysiä on ilmoitettu harvinaisina tapauksina myös potilailla, jotka ovat käyttäneet atorvastatiinia tai rosuvastatiinia yhdessä klaritromysiinin kanssa. Jos atorvastatiinia tai rosuvastatiinia käytetään yhdessä klaritromysiinin kanssa, statiinien annosten tulee olla mahdollisimman pienet. Tällöin on harkittava statiiniannoksen muuttamista tai sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini tai pravastatiini).

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 pitenemiseen 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 piteneminen, 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-kertaisiksi ja pidensi QT-aikaa. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti havaittavaa vaikutusta. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu myös astemitsolin ja muiden makrolidien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Ergotamiini/dihydroergotamiini

Valmisteen markkinoilletulon 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 näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin

CYP3A-indusorit (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) voivat indusoida klaritromysiinin metaboliaa, jolloin klaritromysiinipitoisuudet voivat laskea subterapeuttiselle tasolle ja hoidon teho voi heikentyä. CYP3A-indusorin pitoisuuksia plasmassa on

ehkä myös seurattava, sillä ne voivat suurentua, kun klaritromysiini estää CYP3A-toimintaa (ks. myös käytössä olevan CYP3A4-estäjän tuotetiedot). Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti seerumin rifabutiinipitoisuuksien suurenemiseen, klaritromysiinipitoisuuksien pienenemiseen ja uveiittiriskin suurenemiseen.

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

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 pienensi klaritromysiinialtistusta, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuudet suurenvat. 14-OH-klaritromysiini tehoaa kanta-ainetta heikommin *Mycobacterium avium*-kompleksiin (MAC), joten hoidon kokonaisteho kyseistä taudinaiheuttajaa vastaan saattaa muuttua. MAC-infektioiden hoidossa on siis harkittava muiden vaihtoehtojen kuin klaritromysiinin käyttöä.

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 merkitsevästi 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 terapeutinen 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 tulee pienentää 50 %.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta tulee pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset klaritromysiinitabletit).

Yli 1 000 mg/vrk klaritromysiiniannoksia ei tule käyttää samanaikaisesti proteaasinestäjien kanssa (ks. kohta 4.2).

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

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Rytmihäiriölääkkeet

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

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 (ks. kohta 4.3).

Klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A:n substraateiksi tiedettyjä lääkkeitä, etenkin, jos CYP3A:n substraatin turvallinen pitoisuusalue on kapea (esim. karbamatsepiini) ja/tai substraatti metaboloituu suuressa määrin tämän entsyymin vaikutuksesta.

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

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

Omepratsoli

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

Sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili

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

Karbamatsepiini ja teofylliini

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

Tolterodiini

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

Tässä väestöryhmässä CYP3A-toiminnan estyminen suurentaa seerumin tolterodiinipitoisuuksia merkittävästi. Tolterodiiniannostusta on ehkä pienennettävä, jos potilas käyttää jotakin CYP3A-estäjää kuten klaritromysiiniä.

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi ja suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvo 7-kertaiseksi. Suun kautta annettavan midatsolaamin ja klaritromysiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa myös midatsolaamia laskimoon, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti siltä varalta, että annosmuutokset ovat tarpeen. Samat varotoimet koskevat myös muita CYP3A:n välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja kuten triatsolaamia ja alpratsolaamia. Jos taas bentsodiatsepiinien metabolia ei tapahdu CYP3A:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa ovat epätodennäköisiä.

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.

Ihmisellä ei ole *in vivo* tietoja 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, metyyliiprednisoloni, 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.

Potilaita on seurattava kolkisiinimyrkytyksen kliinisten oireiden varalta (ks. kohta 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 didanosia. 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

Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto kaksinkertaisti klaritromysiinialtistuksen ja pienensi 14(R)-hydroksiklaritromysiinialtistusta 70 %, kun taas atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %.

Klaritromysiinin terapeutinen leveys on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

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

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

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

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 (Cmax) 187 % verrattuna pelkän sakinaviirin antoon.

Klaritromysiinin AUC- ja Cmax-arvot olivat noin 40 % suuremmat kuin pelkkää klaritromysiiniä käytettäessä.

Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos näiden kahden lääkkeen kyseisiä annoksia/valmistemuotoja käytetään rajallisen ajan samanaikaisesti.

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

Verapamiili

Klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on havaittu hypotensiota, bradyarytmioita ja maitohappoasidoosia.

4.6. Raskaus ja imetys

Klaritromysiinin turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana käytettynä ei tunneta. 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. Klaritromysiini erittyy rintamaitoon.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

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

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

b. Haittavaikutusten yhteenvedotaulukko

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

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100, < 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Ihonalaiskudoksen tulehdus ¹ , kandidiaasi, gastroenteriitti ² , infektiot ³ , emätintulehdus	Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu, erytrasma
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombosytomia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulosytoosi, trombosytopenia
Immuuni-järjestelmän häiriöt ⁵			Anafylaktistyyppiset reaktiot ¹ , yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	Hypoglykemia ⁶
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³ , kirkuminen ³	Psykoottiset häiriöt, sekavuus, depersonalisaatio, masennus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet
Hermosto		Dysgeusia, päänsärky, makuaistin häiriöt	Tajunnan menetys ¹ , liikehäiriöt ¹ , huimaus, uneliaisuus ⁷ , vapina	Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, anosmia
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus	Kuurous
Sydän			Sydämenpysähdys ¹ , eteisvärinä ¹ , QT-ajan piteneminen ⁸ , lisälyönnit ¹ , sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia ⁸ , kammiotakykardia ⁸
Verisuonisto		Vasodilataatio ¹		Verenvuoto ⁹
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹	
Ruoansulatus-elimistö		Ripuli ¹⁰ , oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu	Esofagiitti ¹ , ruokatorven refluksitauti ² , gastriitti, peräaukon kipu ² , stomatiitti, glossiitti, vatsan pullotus ⁴ , ummetus, suun kuivuus,	Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
			röyhtäily, ilmavaivat	
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Kolestaasi ⁴ , maksatulehdus ⁴ , kohonneet ALAT-arvot, kohonneet ASAT-arvot, kohonneet GGT-arvot ⁴	Maksan vajaatoiminta ¹¹ , hepatosellulaarinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma, voimakas hikoilu	Rakkulainen ihotulehdus ¹ , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ³	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁵ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁵ , lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, akne
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Lihasspasmit ³ , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys ¹ , lihaskipu ²	Rabdomyolyysi ^{2,12} , myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Veren kreatiniiniarvojen nousu ¹ , veren urea-arvojen nousu ¹	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan laskimotulehdus ¹	Injektiokohdan kipu ¹ , injektiokohdan tulehdus ¹	Huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , astenia, rintakipu ⁴ , vilunväristykset ⁴ , väsymys ⁴	
Tutkimukset			Poikkeava albumiini-/globuliinisuhde ¹ , AFOS-arvon nousu ⁴ , veren laktaattidehydrogenaasi-arvojen nousu ⁴	INR-arvon nousu ⁹ , protrombiinajan pidentyminen ⁹ , poikkeava virtsan väri

¹ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”injektiokuiva-aine liuosta varten” käytön yhteydessä

² Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”depottabletti” käytön yhteydessä

³ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”rakeet oraalisuspensiota varten” käytön yhteydessä

⁴ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”välittömästi vapauttava tabletti” käytön yhteydessä

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

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

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa. Tämä on yleensä liittynyt vakavaan perussairauteen ja/tai muuhun samanaikaiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4).

Ripuliin on kiinnitettävä erityistä huomiota, sillä lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös klaritromysiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -ripulia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievistä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla esiintyy jokin vaikea akuutti yliherkkyysreaktio, kuten anafylaksi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, klaritromysiinihoito on lopetettava heti ja asianmukainen hoito aloitettava ripeästi (ks. kohta 4.4).

Kuten muitakin makrolideja käytettäessä, myös klaritromysiinihoidon yhteydessä on harvinaisissa tapauksissa esiintynyt QT-ajan pitenemistä, kammiotakykardiaa ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös klaritromysiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu pseudomembranoottista koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. On siis tärkeää ottaa tämä mahdollisuus huomioon, jos potilaalle kehittyi ripuli bakteerilääkkeiden annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Klaritromysiinin ja kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu joskus kuolemaan johtanutta kolkisiinintoksisuutta etenkin iäkkäillä potilailla ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hypoglykemiaa on ilmoitettu harvoin, ja osa tapauksista esiintyi potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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).

Klaritromysiinin käyttöön yhdessä varfariinin kanssa liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvon merkitsevän nousun ja protrombiiniajan merkitsevän pidentymisen riski. Jos potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavaa antikoagulanttia, INR-arvoa ja protrombiiniaikaa on seurattava tiheästi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiinidepottabletteja on harvinaisissa tapauksissa havaittu ulosteessa. Monissa näistä tapauksista potilaalla on ollut jokin anatominen (mm. ileostooma tai kolostooma) tai toiminnallinen ruoansulatuskanavan poikkeama, johon liittyy läpikulkuajan lyheneminen. Useissa raporteissa tablettijäämiin on liittynyt ripulia. 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 ikäisillä lapsilla. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota. Laskimoon annettavasta klaritromysiinistä ei voida antaa annostussuosituksia alle 18-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 ja 2 000 mg/vrk klaritromysiinikokonaisannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuuistin 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 ja 2 000 mg käyttäneillä potilailla samaa luokkaa, kun taas 4000 mg klaritromysiinikokonaisannoksella se oli noin 3–4-kertainen.

Näillä immuunipuutteisilla potilailla laboratorioarvojen arvioinnit tehtiin analysoimalla niitä arvoja, jotka olivat kyseisen testin kohdalla selvästi poikkeavia (ts. erittäin suuria tai pieniä). Näiden kriteerien perusteella noin 2–3 prosentilla potilaista, joiden klaritromysiiniannos oli 1 000 tai 2 000 mg/vrk, ASAT- ja ALAT-arvot olivat selvästi poikkeavan suuria ja valkosolu- ja verihiutale määrät poikkeavan pieniä. Näissä kahdessa annostusryhmässä pienemmällä osalla potilaista myös veren ureatyyppi oli koholla. 4000 mg/vrk käyttäneillä potilailla kaikki poikkeavat arvot (paitsi valkosoluarvot) olivat hieman yleisempiä.

4.9. Yliannostus

Raporttien perusteella suuret oraaliset klaritromysiiniannokset aiheuttavat todennäköisesti ruoansulatuskanavan oireita. Yksi potilas, jolla oli aikaisemmin todettu kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti tabletteina 8 gramman annoksen klaritromysiiniä, ja hänellä todettiin psyykkisen tilan muutoksia, paranoidista käyttäytymistä, hypokaleemiaa ja hypoksemiaa. Yliannostukseen liittyviä allergisia reaktioita hoidetaan poistamalla imeytymätön lääkeaine nopeasti elimistöstä lääkehiiltä antamalla ja aloittamalla tukihoidotoimenpiteet. Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi klaritromysiinin kuten ei muidenkaan makrolidien pitoisuuteen seerumissa. Klaritromysiinille ei ole spesifistä antidoottia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet. ATC-koodi: J01FA09.

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.

Herkkyyden raja-arvot

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

Raja-arvot (MIC, µg/ml)		
Mikro-organismi	Herkät (≤)	Resistentit (>)
<i>Streptococcus spp.</i>	0.25 µg/ml	0.5 µg/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus spp.</i>	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25 µg/ml	0.5 µg/ml

Klaritromysiiniä käytetään *H. pylorin* hävittämiseen. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) on määrittänyt herkkien kantojen MIC raja-arvoksi 0.25 µg/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, *Hemophilus 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*.

Klaritromysiiniillä 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. Farmakokinetiikka

Klaritromysiinin ensikierron metabolia on voimakasta. Sen biologinen hyötyosuus on noin 55 % eikä samanaikainen ruoan nauttiminen vaikuta hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnissa. Eliminaatiokinetiikka 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 hydrolysoitumalla 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.)), New Zealand White -kaneilla ja makakiapinoilla ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta. Toisessa samankaltaisessa tutkimuksessa Sprague-Dawley -rotilla havaittiin kuitenkin harvoin (6 %) kardiiovaskulaarisia poikkeavuuksia, minkä oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymisestä. Kahdessa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin suolakihalkioita 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

Karbomeerit
Povidoni
Hypromelloosiftalaatti
Risiniöljy, neitsytöljy
Piidioksidi
Sakkarooosi
Ksantaanikumi
Kaliumsorbaatti
Sitruunahappo, vedetön
Maltodekstriini
Titaanidioksidi (E 171)
Aromiaineita (tutti frutti)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

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 pakkauskoost

HPDE-pullo ja turvasuljin. Pakkauksessa mukana annosruisku.
Pakkauskoost 50 ml ja 100 ml.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävittämisohjeet: Ei erityisvaatimuksia.

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 voimakkaasti. 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

02.11.1998 / 7.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.2.2011