

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeclar OD 500 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 500 mg klaritromysiiniä.

1 tabletti sisältää 115 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Keltainen, soikea depottabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Zeclar OD 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.

Zeclar OD:n kuten muidenkin antibioottien käytön yhteydessä tulee huomioida paikallinen resistenssitilanne.

4.2. Annostus ja antotapa

Aikuiset: Zeclar OD:n tavallinen annossuositus aikuisille on yksi 500 mg:n depottabletti vuorokaudessa aterian yhteydessä otettuna. Vaikeammissa infektioissa vuorokausiannos voidaan nostaa kahteen 500 mg:n pitkävaikutteiseen tablettiin, jotka otetaan kerta-annoksena. Annos otetaan joka päivä samaan aikaan. Tabletit niellään kokonaisina. Hoidon tavallinen kesto on 6 - 14 vuorokautta.

Yli 12-vuotiaat lapset: Kuten aikuiset.

Alle 12-vuotiaat lapset: Käytä Zeclar- rakeita oraalisuusensiota varten.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Zeclar OD valmistetta ei tule käyttää potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min). Näillä potilailla voidaan käyttää nopeavaikutteisia Zeclar-tabletteja. (Ks. 4.3 Vasta-aiheet).

4.3. Vasta-aiheet

Klaritromysiini on kontraindisoitu potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä makrolidiantibiooteille.

Klaritromysiiniin ja seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista: astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, terfenadiini, ergotamiini ja dihydroergotamiini (ks. kohta 4.5)

Koska vuorokausiannosta ei voi pienentää 500 mg:sta, Zeclar OD on kontraindisoitu potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min.

Klaritromysiiniä ei tule antaa potilaille, joilla on hypokaleemia (Q_{t_c} -välin piteneminen).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kolkisiinimyrkytyksistä, 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).

Ristiresistenssin mahdollisuus klaritromysiiniin ja muiden makrolidivalmisteiden sekä linkomysiiniin ja klindamysiiniin kesken on huomioitava.

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

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

C. difficile aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon, jos antibioottien käytön yhteydessä ilmenee ripulia. *C. difficile* aiheuttamaa ripulia on raportoitu ilmenneen jopa kaksi kuukautta antibioottien annostelun jälkeen, minkä vuoksi esitiedot on arvioitava huolellisesti.

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

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.

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

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

Klaritromysiiniin on ilmoitettu suurentavan sisapridin, pimotsidin, astemitsolin ja terfenadiinin pitoisuuksia plasmassa. Näiden lääkkeiden pitoisuuksien suureneminen voi suurentaa kammiorytmihäiriöiden riskiä, etenkin kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Klaritromysiiniin ja näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Ergotamiini/dihydroergotamiini

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin

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

Flukonatsoli

Kun 21 terveelle vapaaehtoiselle annettiin samanaikaisesti flukonatsolia (200 mg/vrk) ja klaritromysiiniä (500 mg x 2), klaritromysiinin vakaan tilan minimipitoisuuden (C_{\min}) keskiarvo suureni 33 % ja sen AUC-arvo 18 %. Lääkkeen aktiivisen metaboliitin, 14(R)-hydroksiklaritromysiinin, vakaan tilan pitoisuudet eivät muuttuneet merkitsevästi flukonatsolin samanaikaisen annon yhteydessä. Klaritromysiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

Ritonaviiri

Klaritromysiinin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö suurentaa klaritromysiinin AUC-arvoa, maksimipitoisuutta (C_{\max}) ja minimipitoisuutta (C_{\min}). 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, klaritromysiiniannospussit tai klaritromysiinisuspensio lapsille; kaikkia valmistemuotoja ei välttämättä ole myynnissä).

Yli 1 000 mg/vrk klaritromysiiniannoksia ei tule käyttää samanaikaisesti proteaasineestäjien kanssa.

Annoksen muuttamista samaan tapaan tulee 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).

Efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

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

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A:han perustuvat yhteisvaikutukset

Klaritromysiinin tiedetään estävän CYP3A:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti

jonkin pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvan lääkkeen kanssa, kyseisen lääkkeen pitoisuudet voivat suurentua, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä lääkkeen hoitovaikutusta että sen haittavaikutuksia.

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

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

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.

Karbamatsepiini

Karbamatsepiinin metabolia voi estyä klaritromysiinihoidon aikana. Näin ollen karbamatsepiinin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, ja annoksen pienentämistä tulee mahdollisesti harkita.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (esim. lovastatiini, simvastatiini)

Klaritromysiini estää monien 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n reduktaasin estäjien (HMG-CoA-reduktaasin estäjien) metaboliaa, mikä voi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.

Klaritromysiinin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kuten lovastatiinin tai simvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa rbdomyolyyysiä.

Potilaita tulee seurata myopatian oireiden ja löydösten varalta. Statiiniannoksen muuttamista tai jonkin muun, vähemmässä määrin CYP3A-metaboliasta riippuvaisen statiinin kuten pravastatiinin käyttöä tulee harkita.

Oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini, asenokumaroli)

Yksittäisissä tapauksissa oraalisten antikoagulanttien farmakologiset vaikutukset ja jopa toksiset vaikutukset voivat voimistua, jos oraalisia antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

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

Sildenafilfiili, tadalafiili ja vardenafiili

Kaikki nämä fosfodiesteriinin estäjät metaboloituvat ainakin osittain CYP3A:n vaikutuksesta, ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö voi estää CYP3A:n toimintaa. Klaritromysiinin samanaikainen käyttö sildenafiliin, tadalafiiliin tai vardenafiiliin kanssa suurentaa todennäköisesti potilaan altistusta fosfodiesteriinin estäjille.

Jos sildenafiliä, tadalafiilia tai vardenafiilia käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa, on

harkittava niiden annoksen pienentämistä.

Teofylliini

Teofylliinin metabolia voi estyä klaritromysiinihoidon aikana.

Näin ollen teofylliinin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, ja 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. 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 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), 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.

Omepratsoli

Omepratsolin AUC-arvo suurenee 89 %, kun sitä annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa *H. pylori* -bakteerin häätöhoitoon. Mahan pH-arvon 24 tunnin keskiarvon muuttumista arvosta 5,2 (pelkkä omepratsoli) arvoon 5,7 (omepratsoli + klaritromysiini) ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävänä.

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, 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.

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

Klaritromysiini vähentää tsidovudiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta. Seerumin tsidovudiinipitoisuuksien todettiin pienentyneen aikuisilla, jotka saivat samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että tsidovudiinia.

Klaritromysiinin arvellaan vaikuttavan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin imeytymiseen, joten lääkkeet tulee ottaa 4 tunnin verran erillään toisistaan.

Tätä yhteisvaikutusta ei nähtävästi esiinny HIV-positiivisilla lapsipotilailla, joille annetaan suspensiomuotoista klaritromysiiniä ja sen lisäksi tsidovudiinia. Yhteisvaikutus on epätodennäköinen, jos klaritromysiini annetaan infuusiona laskimoon.

Fenytoiini ja valproaatti

Spontaaniin ja julkaistujen yhteisvaikutusraporttien mukaan CYP3A-estäjillä kuten klaritromysiinillä on ollut yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden ei katsota metaboloituvan CYP3A:n kautta, kuten fenytoiinin ja valproaatin kanssa.

On suositeltavaa määrittää näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa, jos niitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Pitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Atatsanaviiri

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

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

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannostusta 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 proteaasineistäjien kanssa.

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 x 2) ja sakinaviiria (pehmeät liivatekapselit, 1 200 mg x 3), sakinaviirin vakaan tilan AUC-arvo suureni 177 % ja sen maksimipitoisuus (C_{max}) 187 % verrattuna pelkän sakinaviirin antoon.

Klaritromysiinin AUC- ja C_{max} -arvot olivat noin 40 % suuremmat kuin pelkkää klaritromysiiniä käytettäessä.

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

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

4.6. Raskaus ja imetys

Klaritromysiinin turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana käytettynä ei tiedetä. Erilaisiin hiirellä, rotalla, kaniinilla ja apinalla saatuihin tuloksiin perustuen alkion- ja sikiön kehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Siksi käyttöä raskauden aikana ei suositella ilman, että etuja punnitaan huolellisesti riskiä vasten. Klaritromysiini erittyy rintamaitoon.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämän valmisteen vaikutuksista ajokykyyn ei ole tietoa. Autolla-ajon ja koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon huimauksen mahdollisuus.

4.8. Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ruoansulatuselimistön haittavaikutukset (pahoinvointi, ripuli, dyspepsia, vatsakipu).

* Yleiset: esiintymistiheys $\geq 1/100$ (1 %), $< 1/10$ (10 %) Melko harvinaiset: esiintymistiheys $\geq 1/1\ 000$ (0,1 %), $\leq 1/100$ (1%)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys*	Haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinaiset	Gastroenteriitti Suun hiivatulehdus Märkärakkulainen ihottuma Nuha Emättimen kandidoosi Emättimen infektio
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	Anemia Eosinofilia Hypokrominen anemia Leukopenia Trombosytomia Valkosoluhäiriöt
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Ruokahaluttomuus Hyperkloremia Hyperurikemia Hypokalsemia Ruokahalun voimistuminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Masennus Unettomuus Hermostuneisuus Uneliaisuus
Hermosto	Yleiset Melko harvinaiset	Makuaistin häiriöt Huimaus Päänsärky Vapina
Silmät	Melko harvinaiset	Sidekalvotulehdus Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Korvahäiriöt Tinnitus Kierto huimaus
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Astma Hengenahdistus Keuhkohäiriöt
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Vatsakipu Ripuli Dyspepsia Pahoinvointi
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinaiset	Vatsan pullotus Ummetus Suun kuivuminen Röyhtäily Ilmavaivat Ruoansulatushäiriöt Ruoansulatuskanavan verenvuoto Suutulehdus Kielen värimuutokset Oksentelu
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinaiset	Ihon kuivuus Ekseema Voimakas hikoilu

		Kutina Ihottuma Makulopapulaarinen ihottuma Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Albuminuria Verivirtsaisuus Märkävirtsaaisuus (pyuria)
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Eritevuoto sukuelimistä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset	Voimattomuus Rintakipu Lääkkeiden yhteisvaikutukset Kasvojen turvotus Huonovointisuus Kipu Jano
Tutkimukset	Melko harvinaiset	ALAT-arvojen suureneminen Alkalisen fosfataasin arvojen suureneminen ASAT-arvojen suureneminen Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen Veren laktaattidehydrogenaasi-arvojen suureneminen Veren ureapitoisuuden suureneminen Laboratoriokokeiden poikkeavuudet Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet Protrombiiniarvojen pieneneminen

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset kokemukset

Ilmoitetut haittavaikutukset vastaavat kliinisissä tutkimuksissa havaittuja haittavaikutuksia.

Ilmoitukset ovat vapaaehtoisia, eikä käyttäjäpopulaation koosta ole varmaa tietoa, joten näiden ilmoitusten perusteella ei ole aina mahdollista tehdä luotettavaa arviota haittavaikutusten esiintymistiheydestä eikä vahvistaa, oliko tapahtuman ja lääkealtistuksen välillä syy-yhteyttä. Klaritromysiinin potilasaltistuksen arvioidaan olevan nyt yli 1 miljardi hoitopäivää.

Infektiot: Suun hiivatulehdus.

Veri ja imukudos: Leukopenia, trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä: Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Hypoglykemia.

Psyykkiset häiriöt: Poikkeavat unet, ahdistuneisuus, sekavuus, depersonalisaatio, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, unettomuus, psykoottisuus.

Hermosto: Kouristukset, huimaus, makuaistin muutokset, hajuaistin muutokset.

Kuulo ja tasapainoelin: Kuuroutuminen, tinnitus, kiertoaiheutus.

Sydän: QT-ajan piteneminen EKG:ssa, kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia.

Ruoansulatuselimistö: Kielitulehdus, akuutti haimatulehdus, suutulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset.

Maksa ja sappi: Maksan vajaatoiminta, maksatoiminnan poikkeavuudet, maksatulehdus, kolestaattinen hepatiitti, kolestaattinen ikterus, hepatosellulaarinen ikterus.

Iho ja ihonalainen kudokset: Ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nokkosihottuma.

Munuaiset ja virtsatie: Interstitiaalinen nefriitti.

Tutkimukset: Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, maksaentsyymiarvojen suureneminen.

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.

Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu lähes kaikkia mikrobilääkkeitä, myös klaritromysiiniä käytettäessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Tästä syystä on tärkeää ottaa tämän sairauden mahdollisuus huomioon, jos potilaalle kehittyy mikrobilääkkeen annon jälkeen ripuli.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kolkisiini- ja kolkisiinimyrkytyksestä, 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 4.4).

4.9. Yliannostus

Saadut ilmoitukset viittaavat siihen, että suuret klaritromysiiniannokset voivat aiheuttaa gastrointestinaalioireita. Eräs potilas, jolla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti 8 g klaritromysiiniä, joka aiheutti psyykkisen statuksen muutoksen, paranoidista käyttäytymistä, hypokalemiata ja hypoksemiata. Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia tulisi hoitaa mahahuuhtelulla ja elintoimintoja tukevilla toimenpiteillä. Kuten muidenkaan makrolidien kohdalla, hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi eivät oletettavasti alenna seerumin klaritromysiinipitoisuuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet

ATC-luokitus

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

Vaikutusmekanismi

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

Klaritromysiinillä on bakterisidinen vaikutus moniin eri bakteerikantoihin. Näitä ovat mm. *H.*

influenzae, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* ja *M. intracellulare*.

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

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

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

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

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

Suun kautta otettujen klaritromysiinidepottablettien farmakokinetiikkaa ihmisellä on tutkittu aikuisilla (ks. kohta 5.2) ja verrattu nopeavaikutteisiin 250 mg ja 500 mg klaritromysiinitabletteihin. Samansuuruiset kokonaisvuorokausiannokset johtivat samankaltaisiin AUC-arvoihin eli samankaltaiseen imeytymiseen. Samankaltaisten AUC-arvojen vuoksi depottableteilla ja nopeavaikutteisilla klaritromysiinitableteilla saavutetaan todennäköisesti samankaltaisia lääkepitoisuuksia kudoksissa.

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

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

Resistenssimekanismi

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

erm-mekanismissa ribosomi metyloituu erään entsyymin vaikutuksesta, mikä estää mikrobilääkkeen

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

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

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

Raja-arvot

European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on määritellyt klaritromysiinille seuraavat raja-arvot, joiden avulla herkäät mikrobit voidaan erottaa resistenteistä.

Mikrobi	Herkkä (<)	Resistentti (>)
<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. pylori*n hävittämiseen. CLSI (Clinical and laboratory Standards Institute) on määrittänyt herkkien kantojen MIC-arvoksi <0,25 µg/ml.

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

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

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

Luokka 1: herkäät mikrobit		
Grampositiiviset	Gramnegatiiviset	Muut
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> , F-ryhmä	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Luokka 2: mikrobit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma#		

<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti tai herkkä*) + <i>Staphylococcus</i> , koagulaasinegatiivinen + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> , B-, C- ja G-ryhmä <i>Streptococcus</i> spp.
Luokka 3: luontaisesti resistentit mikrobit
Enterobacteriaceae
Gramnegatiiviset sauvat, jotka eivät pysty fermentoimaan laktoosia
* lajit, joihin kohdistuva teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa (jos ne ovat lääkkeelle herkkiä)
§ raja-arvot makrolideille ja niiden tyyppisille antibiooteille asetettiin siten, että villin tyypin <i>H. influenzae</i> luokituu kohtalaisen herkäksi
+ lajit, joiden kohdalla on todettu suuria (yli 50 %) resistenssiprosentteja vähintään yhdessä EU-maassa / vähintään yhdellä alueella EU:ssa
≥ 10 % resistenssi ainakin yhdessä EU-maassa

5.2. Farmakokinetiikka

Oraalisen hidaskaikuteisen klaritromysiinin kinetiikkaa on tutkittu aikuisilla ihmisillä, joilla sitä on verrattu 250 ja 500 mg nopeavaikutteisiin klaritromysiinitabletteihin. Samansuuruisten vuorokausiannosten imeytymisasteet vastaavat toisiaan. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Odottamatonta kumuloitumista ei havaittu juuri lainkaan, eikä metabolinen eliminaatio muuttunut millään lajilla toistuvan annostelun jälkeen. Lääkkeen havaitun vastaavan imeytymisen perusteella voidaan seuraavia *in vitro* ja *in vivo* -tuloksia soveltaa myös valmisteen pitkävaikutteiseen muotoon.

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

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

Klaritromysiinin farmakokinetiikka on ei-lineaarista. Kun ruokailun jälkeen potilaille annettiin 500 mg pitkävaikutteista klaritromysiinia vuorokaudessa, klaritromysiinin huippupitoisuus plasmassa oli 1,3 mikrog/ml ja sen aktiivisen metaboliitin (14 hydroksi-klaritromysiinin) huippupitoisuus 0,48 mikrog/ml. Kun annos nostettiin 1000 mg:aan vuorokaudessa, vakaan tilan plasmapitoisuudet olivat 2,4 mikrog/ml ja 0,67 mikrog/ml. Klaritromysiini metaboloituu maksassa P450 -sytokromijärjestelmän kautta. Kolme metaboliittia on kuvattu: N-desmetyyliklaritromysiini, deskladinosyyliklaritromysiini ja 14-hydroksiklaritromysiini. Klaritromysiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 5,3 tuntia ja metaboliitin 7,7 tuntia. Suuremmilla annoksilla sekä klaritromysiinin että sen hydroksyyli metaboliitin puoliintumisajat näyttivät olevan pitemmät.

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä tutkimuksissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annoksen kokoon ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla 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 lisääntymistutkimuksissa ei ole 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 %) kardiiovaskulaarista poikkeavuutta, jonka oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymästä. Kahdessa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vaihteleva suulakihalkioinsidenssi (3 - 30 %) ja apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emolle.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Sitruunahappo (vedetön) (E330)
Natriumalginaatti (E401)
natriumkalsiumalginaatti
laktoosimonohydraatti
povidoni K30
talkki (E553b)
steariinihappo
magnesiumstearaatti
hypromelloosi 6cps
makrogoli (400)
makrogoli (8000)
titaanidioksidi (E171)
sorbiinihappo (E200)
kinoliinikeltainen (väriaine) alumiinilakka (E 104).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

HDPE- tai lasipurkki 18 kuukautta.
PVC/PVdC-läpipainopakkaus 3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytettävä alle 30 °C:ssa alkuperäispakkauksessa. Valonarka.

6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoot

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

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

Pakkauskoot 2, 10, 12, 14, 16 ja 20 ovat myös saatavina ns. kaksoisläpipaino-pakkausissa. Läpipainopakkauksen tasku sisältää kaksi 500 mg:n depottablettia jotka otetaan päivittäisenä kerta-

annoksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12844

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.1997 / 10.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.6.2010