

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Klacid 250 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvā viela: klaritromicīns (*Clarithromycinum*) 250 mg/tabletē.

Katra tablete satur 3,40 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Dzeltena, ovāla apvalkotā tablete, kas satur 250 mg klaritromicīna.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Klacid ir indicēts pret to jutīgu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai.

Indikācijas:

- dziļāko elpceļu infekcijas, piemēram, akūts un hronisks bronhīts un pneimonija;
- augšējo elpceļu infekcijas, piemēram, sinusīts un faringīts;
- ādas un mīksto audu infekcijas;
- akūts vidusauss iekaisums;
- *H. pylori* eradikācijai pacientiem ar divpadsmitpirkstu zarnas čūlu.

Klacid 250 mg apvalkotās tabletes *in vitro* parasti darbojas pret sekojošajiem mikroorganismiem.

Grampozitīvas baktērijas: *Staphylococcus aureus* (meticilīnjutīgie), *Streptococcus pyogenes* (A grupas beta hemolītiskie streptokoki), alfa hemolītiskie streptokoki (*Viridans* grupa), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Gramnegatīvas baktērijas: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*.

Mikoplazmas: *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Citi mikroorganismi: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*.

Anaerobi mikroorganismi: pret makrolīdiem jutīgi *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* sugas, *Peptostreptococcus* sugas, *Propionibacterium acnes*.

Klaritromicīns darbojas baktericīdi pret vairākiem baktēriju celmiem. Šādi mikroorganismi ir *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* un *Campylobacter* sugas.

Klaritromicīna iedarbība pret *H. pylori* neitrālā pH vidē ir izteiktāka nekā skābā pH vidē.

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Pacientiem ar elpceļu/ādas un mīksto audu infekcijām un akūtu vidusauss iekaisumu

Pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma: parastā ieteicamā klaritromicīna deva ir 250 mg divreiz dienā 7 dienas, smagu infekciju gadījumā devu var palielināt līdz 500 mg divreiz dienā līdz 14 dienām ilgi.

Bērniem līdz 12 gadu vecumam: Klaritromicīna tūlītējas izdāles tablešu lietošana nav pētīta bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem. Ir veikti klīniskie pētījumi par klaritromicīna suspensijas lietošanu bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem. Tādēļ bērniem līdz 12 gadiem jālieto klaritromicīna suspensija bērniem (granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai).

Gados vecākiem cilvēkiem: tāpat kā pieaugušajiem.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem: Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un kreatinīna klīrensu mazāku par 30 ml/min klaritromicīna deva jāsamazina uz pusi, t.i., 250 mg vienu reizi dienā vai 250 mg divas reizes dienā smagāku infekciju gadījumā. Šiem pacientiem terapija nedrīkst būt ilgāka par 14 dienām.

***H. pylori* izskaušana pacientiem ar divpadsmitpirkstu zarnas čūlu (pieaugušajiem)**

Trīskārša terapija (7-14 dienas)

Divas Klacid 250 mg apvalkotās tabletes (500 mg) divreiz dienā un 30 mg lansoprazola divreiz dienā jālieto kopā ar 1000 mg amoksicilīna divreiz dienā 7-14 dienas.

Trīskārša terapija (7 dienas)

Divas Klacid 250 mg apvalkotās tabletes (500 mg) divreiz dienā un 30 mg lansoprazola divreiz dienā jālieto kopā ar 400 mg metronidazola divreiz dienā 7 dienas.

Trīskārša terapija (7 dienas)

Divas Klacid 250 mg apvalkotās tabletes (500 mg) divreiz dienā un 40 mg omeprazola vienreiz dienā jālieto kopā ar 1000 mg amoksicilīna divreiz dienā vai 400 mg metronidazola divreiz dienā 7 dienas.

Trīskārša terapija (10 dienas)

Divas Klacid 250 mg apvalkotās tabletes (500 mg) divreiz dienā jālieto kopā ar 1000 mg amoksicilīna divreiz dienā un 20 mg omeprazola vienreiz dienā 10 dienas.

Divkārša terapija (14 dienas)

Parastā deva ir divas Klacid 250 mg apvalkotās tabletes (500 mg) 3 reizes dienā 14 dienas. Klacid 250 mg apvalkotās tabletes jālieto kopā ar 40 mg omeprazola perorāli reizi dienā. Centrālais pētījums tika veikts, lietojot 40 mg omeprazola reizi dienā 28 dienas.

Papildu pētījumi veikti, lietojot 40 mg omeprazola reizi dienā 14 dienas.

Klaritromicīnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo ēdiens neietekmē bioloģiskās pieejamības apjomu.

4.3 Kontrindikācijas

Klaritromicīns ir kontrindicēts pacientiem ar zināmu paaugstināti jutību pret makrolīdu antibiotikām vai pret jebkuru no palīgvielām.

Klaritromicīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar sekojošajām zālēm: astemizols, cisaprīds, pimozīds, terfenadīns, jo tas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un sirds aritmijas, tostarp kambaru tahikardiju, kambaru fibrilāciju un *torsades de pointes* (skatīt apakšpunktu 4.5). Vienlaikus

klaritromicīna un ergotamīna vai dihidroergotamīna lietošana ir kontrindicēta, jo tas var izraisīt melno rudzu graudu alkaloidu toksicitāti.

Klaritromicīnu nedrīkst lietot pacienti, kuriem anamnēzē ir bijusi QT intervāla pagarināšanās vai ventrikulāra kardiāla aritmija, iekaitot *torsades de pointes* (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

Rabdomiolīzes riska dēļ klaritromicīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (statīniem), lovastatīnu vai simvastatīnu. Klaritromicīna terapijas laikā ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vienlaicīga kolhicīna un klaritromicīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar traucētu nieru vai aknu darbību, kuri lieto P-glikoproteīnu vai spēcīgu CYP3A4 inhibitoru.

Klaritromicīnu nedrīkst lietot pacienti ar hipokaliēmiju (QT intervāla pagarināšanās risks).

Klaritromicīnu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir smaga aknu nepietiekamība kombinācijā ar nieru darbības traucējumiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Bez rūpīgas riska un ieguvuma izvērtēšanas ārsts nedrīkst nozīmēt klaritromicīnu sievietēm stāvoklī, īpaši pirmo trīs grūtniecības mēnešu laikā (skatīt apakšpunktu 4.6).

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.2).

Klaritromicīns tiek izvadīts galvenokārt ar aknu palīdzību. Tādēļ jāievēro piesardzība gadījumos, kad šo antibiotiku lieto pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Piesardzība jāievēro arī gadījumos, kad zāles tiek lietotas pacientiem ar vidējiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem.

Ir ziņots par letāliem aknu mazspējas gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.8). Dažiem pacientiem var būt kāda iepriekšēja aknu slimība vai varbūt tika lietotas kādas citas hepatotoksiskas zāles. Pacientiem iesaka pārtraukt terapiju un konsultēties ar savu ārstu, ja parādās tādas aknu slimības pazīmes un simptomi kā anoreksija, dzelte, tumšs urīns, nieze vai jutīgs vēders.

Saistībā ar gandrīz visiem antibakteriālajiem līdzekļiem, tai skaitā makrolīdiem, ir ziņots par pseidomembranozu kolītu, kas var būt no viegla līdz dzīvību apdraudošam. Lietojot gandrīz visu veidu antibakteriālos līdzekļus, tai skaitā klaritromicīnu, ir saņemti ziņojumi par *Clostridium difficile* izraisītu caureju (CDIC), kas smaguma ziņā var variēt no vieglas caurejas līdz kolītam, kas var izraisīt nāvi. Antibakteriālo līdzekļu terapija izmaina normālo zarnu mikrofloru, kas var novest pie *C. difficile* pārmērīgas savairošanās. Jārēķinās ar to, ka visiem pacientiem, kuriem ir caureja lietojot antibiotikas, var rasties CDIC. Ir ziņots, ka CDIC var attīstīties vairāk kā divus mēnešus pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas, tāpēc nepieciešama rūpīga slimības vēsture. Tādēļ, neskatoties uz indikāciju, jāapsver klaritromicīna terapijas pārtraukšana. Jāveic mikrobu testēšana un jāuzsāk adekvāta terapija. Jāizvairās no tādu zāļu lietošanas, kas kavē zarnu peristaltiku.

Ir ziņots par *myasthenia gravis* simptomu saasināšanos pacientiem, kuri saņem klaritromicīna terapiju.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par kolhicīna toksicitāti vienlaicīgas klaritromicīna un kolhicīna lietošanas gadījumā, īpaši gados vecākiem pacientiem. Daži no šiem gadījumiem bijuši pacientiem ar nieru mazspēju. Ziņots par nāves iestāšanos dažiem no šiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.5). Ja nepieciešama vienlaikus kolhicīna un klaritromicīna lietošana, pacienti jānovēro, vai neparādās kolhicīna toksicitātes klīniskie simptomi.

Iesaka ievērot piesardzību, vienlaikus lietojot klaritromicīnu un triazolbenzoldiazepīnus, piemēram, triazolāmu un midazolāmu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Iesaka ievērot piesardzību, vienlaikus lietojot klaritromicīnu un citas ototoksiskas zāles, īpaši aminoglikozīdus. Terapijas laikā un pēc tās jānovēro vestibulārās un dzirdes funkcijas.

QT intervāla pagarināšanās riska dēļ klaritromicīnu jālieto piesardzīgi pacientiem ar koronāro artēriju slimību, smagu sirds nepietiekamību, hipomagnēmiju, bradikardiju (<50 reizēm minūtē), vai lietojot vienlaikus ar citām zālēm, kas saistītas ar QT intervāla pagarināšanos (skatīt apakšpunktu 4.5). Klaritromicīnu nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu vai dokumentēti apstiprinātu QT intervāla pagarināšanos vai ventrikulāru aritmiju anamnēzē (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pneimonija: Ņemot vērā pieaugošo *Streptococcus pneumoniae* rezistenci pret makrolīdiem, ir svarīgi veikt jutības testus, kad klaritromicīns tiek ordinēts sadzīvē iegūtas pneimonijas gadījumā. Hospitālās pneimonijas gadījumā, klaritromicīns jālieto kombinācijā ar citām piemērotām antibiotikām.

Vieglas un vidēji smagas ādas un mīksto audu infekcijas: Visbiežāk šīs infekcijas izraisa *Staphylococcus aureus* un *Streptococcus pyogenes*, kas abi var būt rezistenti pret makrolīdiem. Tādēļ ir svarīgi veikt jutības pārbaudi. Gadījumos, kad nevar lietot beta-laktāma antibiotikas (piem., alerģija), pirmās izvēles zāles var būt citas antibiotikas, piemēram, klindamicīns. Pašreiz tiek uzskatīts, ka makrolīdiem ir loma dažu ādas un mīksto audu infekciju gadījumos, piemēram, ko izraisa *Corynebacterium minutissimum* (eritrazma), *acne vulgaris* un roze, kā arī situācijās, kad nevar lietot penicilīna grupas zāles.

Smagas akūtas hipersensitivitātes reakcijas gadījumā, piemēram, anafilakse, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, *DRESS* (zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem) un Henoha-Šenleina purpura klaritromicīna terapija nekavējoties jāpārtrauc un steidzami jāuzsāk attiecīga terapija.

Klaritromicīnu jālieto piesardzīgi vienlaikus ar zālēm, kas inducē citohroma CYP3A4 enzīmu (skatīt apakšpunktu 4.5).

HMG-CoA reduktāzes inhibitori: Vienlaikus klaritromicīna lietošana ar lovastatīnu vai simvastatīnu ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Tāpat kā ar citiem makrolīdiem, ir ziņots, ka klaritromicīns paaugstina HMG-CoA reduktāzes inhibitoru koncentrāciju (skatīt apakšpunktu 4.5). Vienlaikus lietojot šīs zāles, ir ziņots par retiem rabdomiolīzes gadījumiem. Pacienti jānovēro, vai nerodas miopātijas pazīmes un simptomi. Retos gadījumos ir ziņots par rabdomiolīzi pacientiem, kuri vienlaikus lietojuši atorvastatīnu vai rosuvastatīnu un klaritromicīnu. Ja lieto kopā ar klaritromicīnu, atorvastatīns vai rosuvastatīns jānozīmē viszemākā iespējamā devā. Jāapsver statīnu devas pielāgošana vai tādu statīnu, kas nav atkarīgi no CYP3A metabolisma, lietošana (piemēram, fluvastatīns vai pravastatīns).

Perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi/Insulīns: Vienlaikus klaritromicīna un perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu un/vai insulīna lietošana var izraisīt būtisku hipoglikēmiju. Lietojot vienlaicīgi ar dažām hipoglikemizējošām zālēm, piemēram, nateglinīds, pioglitazons, repaglinīds un rosiglitazons, klaritromicīns var iesaistīties CYP3A enzīma inhibēšanā un var izraisīt hipoglikēmiju. Ieteicama rūpīga glikozes kontrole.

Perorālie antikoagulantī: Ja klaritromicīnu lieto vienlaikus ar varfarīnu, ir iespējams nopietns hemorāģijas risks un būtisks starptautiskā normalizētā koeficienta (INR) un protrombīna laika pieaugums (skatīt apakšpunktu 4.5). Klaritromicīna un perorālo antikoagulantu vienlaikus lietošanas laikā pacientiem bieži jākontrolē INR un protrombīna laiks.

Jebkādas pretmikrobu terapijas, piemēram, klaritromicīna lietošana, lai ārstētu *H. pylori* infekciju, var radīt zāļu rezistentus mikroorganismus.

Ilgstoša klaritromicīna lietošana, tāpat kā lietojot citas antibiotikas, izraisa kolonizāciju ar pastiprinātu nejutīgu baktēriju un sēnīšu. Ja rodas superinfekcijas, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Uzmanība jāpievērš arī krusteniskās rezistences veidošanās iespējamībai starp klaritromicīnu un citām makrolīdu grupas antibiotikām, kā arī ar linkomicīnu un klindamicīnu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā pastāv iespēja attīstīties nopietniem zāļu mijiedarbības efektiem, sekojošo zāļu lietošana ir stingri kontrindicēta.

Cisaprīds, pimozijs, astemizols un terfenadīns

Ir saņemti ziņojumi par paaugstinātu cisaprīda līmeni pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem klaritromicīnu un cisaprīdu. Tas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos un sirds aritmijas, tostarp kambaru tahikardiju, kambaru fibrilāciju un *torsades de pointes*. Līdzīgs efekts tika novērots pacientiem, kuri vienlaikus lietoja klaritromicīnu un pimoziņu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Ir ziņots par to, ka makrolīdi izmaina terfenadīna metabolismu, izraisot paaugstinātu terfenadīna līmeni, kas savukārt reizēm ir bijis saistīts ar sirds aritmijām, piemēram, QT intervāla pagarināšanos, kambaru tahikardiju, kambaru fibrilāciju un *torsades de pointes* (skatīt apakšpunktu 4.3). Vienā pētījumā ar 14 veselīgiem brīvprātīgajiem vienlaicīga klaritromicīna un terfenadīna lietošana izraisīja terfenadīna skābā metabolīta seruma līmeņa paaugstināšanos divas līdz trīs reizes, kā arī QT intervāla pagarināšanos, kas neizraisīja klīniski nosakāmu ietekmi. Līdzīgs efekts novērots, vienlaikus lietojot astemizolu un citus makrolīdus.

Ergotamīns/dihidroergotamīns

Ziņojumi pēcreģistrācijas laikā liecina, ka klaritromicīna un ergotamīna vai dihidroergotamīna vienlaicīga lietošana ir bijusi saistīta ar akūtu melno rudzu graudu alkaloidu toksicitāti, kas raksturojas ar asinsvadu spazmām, išēmiju ekstremitātēs un citos audos, ieskaitot centrālo nervu sistēmu. Vienlaicīga klaritromicīna un šo zāļu lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Citu zāļu ietekme uz klaritromicīnu

Zāles, kas ir CYP3A induktori (piemēram, rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, asinszāle), var inducēt klaritromicīna metabolismu. Tas var izraisīt subterapeitisku klaritromicīna līmeni, novedot pie samazinātas efektivitātes. Turklāt var būt nepieciešams novērot CYP3A induktora līmeni plazmā, kas varētu būt paaugstināts klaritromicīna izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ (skatīt arī atbilstošo izmantotā CYP3A4 inhibitora produkta informāciju). Vienlaikus rifabutīna un klaritromicīna lietošanas rezultātā pieaug rifabutīna un samazinās klaritromicīna līmenis serumā, kā arī paaugstinās uveģta risks.

Ir zināms vai domājams, ka sekojošās zāles ietekmē cirkulējošā klaritromicīna koncentrāciju; var būt nepieciešama klaritromicīna devas pielāgošana vai alternatīvas ārstēšanas apsvēršana.

Efavirens, nevirapīns, rifampicīns, rifabutīns un rifapentīns

Tādi citohroma P450 metabolās sistēmas spēcīgie induktori kā efavirens, nevirapīns, rifampicīns, rifabutīns un rifapentīns var pastiprināt klaritromicīna metabolismu un tādā veidā samazināt klaritromicīna līmeni plazmā, tai pat laikā paaugstinot 14-OH-klaritromicīna, metabolīta, kas arī ir mikrobioloģiski aktīvs, līmeni plazmā. Tā kā klaritromicīna un 14-OH-klaritromicīna mikrobioloģiskā aktivitāte dažādām baktērijām ir dažāda, tad, lietojot vienlaicīgi klaritromicīnu un enzīmu induktorus, paredzamā terapeitiskā efektivitāte var tikt pavājināta.

Etravirīns

Etravirīns samazina klaritromicīna iedarbību; taču aktīvā metabolīta, 14-OH-klaritromicīna, koncentrācija bija paaugstināta. Tā kā 14-OH-klaritromicīnam ir samazināta aktivitāte pret *Mycobacterium avium complex* (MAC), kopējā aktivitāte pret šo patogēnu var būt izmainīta; tādēļ, jāapsver klaritromicīnam alternatīvas MAC terapijas iespējas.

Flukonazols

Divdesmit vienam veselam brīvprātīgajam flukonazola 200 mg dienā un klaritromicīna 500 mg divreiz dienā vienlaicīga lietošana izsauca vidējās līdzsvara stāvokļa minimālās klaritromicīna koncentrācijas (C_{min}) un laukuma zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) pieaugumu, attiecīgi par 33% un 18%. Vienlaicīgas flukonazola lietošanas laikā netika būtiski ietekmēta aktīvā metabolīta 14-OH-klaritromicīna līdzsvara stāvokļa koncentrācija. Nav nepieciešama klaritromicīna devas pielāgošana.

Ritonavirs

Farmakokinētisks pētījums ir pierādījis, ka vienlaicīga 200 mg ritonavira katras astoņas stundas un 500 mg klaritromicīna katras 12 stundas lietošana izraisīja ievērojamu klaritromicīna metabolisma nomākumu. Vienlaicīgi lietojot ritonaviru, klaritromicīna C_{max} palielinājās par 31%, C_{min} palielinājās par 182% un AUC palielinājās par 77%. Tika novērots būtībā pilnīgs 14-OH-klaritromicīna veidošanās nomākums. Klaritromicīna lielā terapeitiskās darbības platuma dēļ pacientiem ar normālu nieru darbību deva nav jāsamazina. Tomēr pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver sekojošā devu pielāgošana:

- Pacientiem ar CL_{CR} 30-60 ml/min klaritromicīna deva jāsamazina par 50%.
- Pacientiem ar $CL_{CR} < 30$ ml/min klaritromicīna deva jāsamazina par 75%.
- Par 1 g dienā lielākas klaritromicīna devas nedrīkst lietot kopā ar ritonaviru.

Līdzīga devu pielāgošana jāņem vērā pacientiem ar samazinātu nieru funkciju, kad ritonaviru lieto kā farmakokinētisko pastiprinātāju kombinācijā ar citiem HIV proteāzes inhibitoriem, tai skaitā atazanavīru un sakvinavīru (skatīt zemāk apakšpunktā – Abpusējas zāļu mijiedarbības).

Klaritromicīna ietekme uz citām zālēm

Ar CYP3A saistītas mijiedarbības

Vienlaicīga klaritromicīna, kas zināms kā CYP3A inhibitors, un zāļu, kas primāri tiek metabolizētas ar CYP3A, lietošana var tikt saistīta ar zāļu koncentrāciju paaugstināšanos, kas var pastiprināt vai paildzināt vienlaikus lietoto zāļu terapeitisko efektivitāti un blakusparādības. Klaritromicīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri ārstējas ar citām zālēm, zināmām kā CYP3A enzīmu substrāti, īpaši, ja CYP3A substrātam ir samazināta drošības robeža (piem., karbamazepīns) un/vai substrāts tiek intensīvi metabolizēts ar šo enzīmu.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem klaritromicīnu, ir jāapsver devas pielāgošana un, kad iespējams, stingri jākontrolē primāri ar CYP3A metabolizēto zāļu koncentrācija serumā.

Ir zināms vai domājams, ka sekojošās zāles vai zāļu grupas tiek metabolizētas ar to pašu CYP3A izoenzīmu: alprazolāms, astemizols, karbamazepīns, cilostazols, cisaprīds, ciklosporīns, dizopiramīds, melnā rudzu grauda alkaloidi, lovastatīns, metilprednizolons, midazolāms, omeprazols, perorālie antikoagulanti (piem., varfarīns), pimoīds, hinidīns, rifabutīns, sildenafilis, simvastatīns, sirolīms, takrolīms, terfenadīns, triazolāms un vinblastīns. Zāļu starpā, kas mijiedarbojas ar līdzīgiem mehānismiem caur citiem izoenzīmiem citohroma P450 enzīmu sistēmas ietvaros, ir arī fenitoīns, teofilīns un valproāts.

Antiaritmiskie līdzekļi

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par *torsades de pointes*, kas radies vienlaicīgas klaritromicīna un hinidīna vai dizopiramīda lietošanas laikā. Šīs zāles lietojot vienlaicīgi ar klaritromicīnu, jākontrolē, vai elektrokardiogrammā neparādās QT pagarināšanās. Klaritromicīna terapijas laikā jākontrolē hinidīna un dizopiramīda līmenis serumā.

Omeprazols

Klaritromicīns (500 mg katras 8 stundas) tika lietots veseliem pieaugušajiem kombinācijā ar omeprazolu (40 mg katru dienu). Vienlaicīgi lietojot klaritromicīnu, omeprazola līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā bija palielināta (C_{max} , AUC_{0-24} , un $t_{1/2}$ palielinājās attiecīgi par 30%, 89% un 34%). Vidējā 24 stundu kuņģa pH vērtība bija 5,2, lietojot tikai omeprazolu, un 5,7, kad kopā ar omeprazolu tika lietots klaritromicīns.

Sildenafilis, tadalafilis un vardenafilis

Katrs no šiem fosfodiesterāzes inhibitoriem tiek vismaz daļēji metabolizēts ar CYP3A, un vienlaicīgi lietotais klaritromicīns var nomākt CYP3A. Vienlaicīga klaritromicīna un sildenafilā, tadafila vai vardenafila lietošana, iespējams, var novest pie pastiprinātas fosfodiesterāzes inhibitoru iedarbības. Lietojot kopā ar klaritromicīnu, jāapsver sildenafilā, tadafila un vardenafila devas samazināšana.

Teofilīns, karbamazepīns

Klīnisko pētījumu rezultāti liecina par nelielu, bet statistiski nozīmīgu ($p \leq 0,05$) cirkulējošā teofilīna vai karbamazepīna līmeņa paaugstināšanos, kad kādas no šīm zālēm tika lietotas vienlaicīgi ar klaritromicīnu. Iespējams, jāapsver devas samazināšana.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori (piem., lovastatīns, simvastatīns)

Ir ziņots, ka klaritromicīns, tāpat kā citi makrolīdi, palielina HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (piem., lovastatīna un simvastatīna) koncentrāciju. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi, retos gadījumos tika ziņots par rabdomiolīzi.

Perorālie antikoagulanti (piem., varfarīns, acenokoumarols)

Atsevišķi ziņojumi pēcreģistrācijas laikā liecina, ka vienlaicīga klaritromicīna un perorālo antikoagulantu lietošana var pastiprināt perorālo antikoagulantu iedarbību. Kamēr pacienti vienlaicīgi saņem klaritromicīnu un perorālos antikoagulantus, uzmanīgi jākontrolē protrombīna laiks.

Tolterodīns

Tolterodīna primārais metabolisma ceļš ir ar citohroma P450 izoformas 2D6 (CYP2D6) starpniecību. Tomēr daļai populācijas iztrūkst CYP2D6, un identificētais metabolisma ceļš ir ar CYP3A starpniecību. Šajā populācijas daļā CYP3A inhibīcijas rezultātā būtiski paaugstinās tolterodīna koncentrācija serumā. CYP3A inhibitoru, tādu kā klaritromicīns, klātbūtnē populācijas daļai ar vāju CYP2D6 metabolismu, var būt nepieciešama tolterodīna devas samazināšana.

Triazolobenzodiazepīni (piem., alprazolāms, midazolāms, triazolāms)

Kad midazolāmu lietoja vienlaicīgi ar klaritromicīna tabletēm (500 mg divreiz dienā), pēc intravenozas midazolāma ievadīšanas tā AUC pieaug 2,7 reizes un 7 reizes pēc iekšķīgas lietošanas. Jāizvairās no vienlaicīgas midazolāma un klaritromicīna lietošanas iekšķīgi. Pacients rūpīgi jānovēro, lai pielāgotu devu, ja vienlaicīgi tiek lietots midazolāms intravenozi un klaritromicīns. Tāda pati piesardzība lietošanā jāievēro attiecībā uz citiem benzodiazepīniem, kas tiek metabolizēti ar CYP3A starpniecību, ieskaitot triazolāmu un alprazolāmu. Benzodiazepīniem, kuru eliminācija nav atkarīga no CYP3A (temazepāms, nitrazepāms, lorazepāms), klīniski nozīmīga mijiedarbība ar klaritromicīnu nav raksturīga.

Ir bijuši pēcreģistrācijas ziņojumi par zāļu mijiedarbību un centrālās nervu sistēmas (CNS) efektiem (piem., miegainību un apjukumu), kas saistīti ar vienlaicīgu klaritromicīna un triazolāma lietošanu. Ieteicams novērot pacientu, vai neparādās pastiprināta CNS farmakoloģiskā iedarbība.

Citas zāļu mijiedarbības

Kolhicīns

Kolhicīns ir gan CYP3A, gan izvades mediatora, P-glikoproteīna (Pgp), substrāts. Zināms, ka klaritromicīns un citi makrolīdi inhibē CYP3A un Pgp. Kad klaritromicīnu un kolhicīnu lieto kopā, klaritromicīna izraisītā Pgp un/vai CYP3A inhibīcija var izraisīt kolhicīna iedarbības pastiprināšanos. Jānovēro, vai pacientiem neparādās klīniskie kolhicīna toksicitātes simptomi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Digoksīns

Domājams, ka digoksīns ir izvades mediatora, P-glikoproteīna (Pgp), substrāts. Zināms, ka klaritromicīns inhibē Pgp. Kad klaritromicīnu un digoksīnu lieto kopā, klaritromicīna izraisītā Pgp inhibīcija var izraisīt digoksīna iedarbības pastiprināšanos. Ir saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi arī par paaugstinātu digoksīna koncentrāciju serumā pacientiem, kuri saņem klaritromicīnu vienlaicīgi ar digoksīnu. Dažiem pacientiem ir bijušas klīniskas pazīmes, kas liecina par digoksīna toksicitāti, tai skaitā potenciāli letālas aritmijas. Vienlaicīgas digoksīna un klaritromicīna lietošanas laikā rūpīgi jāseko digoksīna koncentrācijai serumā.

Zidovudīns

Pieaugušiem ar HIV inficētiem pacientiem vienlaicīga klaritromicīna tablešu un zidovudīna iekšķīga lietošana var izraisīt samazinātu zidovudīna līdzsvara stāvokļa koncentrāciju. Tā kā šķiet, ka klaritromicīns iejaucas vienlaicīgi iekšķīgi lietotā zidovudīna absorbcijā, šo mijiedarbību lielā mērā var novērst, pielāgojot klaritromicīna un zidovudīna devas tā, lai tiktu ievērots 4 stundu intervāls starp šo divu zāļu lietošanu. Šī mijiedarbība, šķiet, neattiecas uz ar HIV inficētiem pediatriskiem pacientiem, kuri saņem klaritromicīna suspensiju kopā ar zidovudīnu vai dideoksiinozīnu. Šī mijiedarbība ir maz ticama, ja klaritromicīns tiek lietots intravenozas infūzijas veidā.

Fenitoīns un valproāts

Ir saņemti spontāni un publicēti ziņojumi par CYP3A inhibitoru, tai skaitā klaritromicīna mijiedarbību ar zālēm, kas, domājams, netiek metabolizētas ar CYP3A starpniecību (piem., fenitoīns un valproāts). Ieteicams noteikt šo zāļu līmeni serumā, ja tās lieto vienlaicīgi ar klaritromicīnu. Ir ziņots par paaugstinātu līmeni serumā.

Abpusējas zāļu mijiedarbībasAtazanavīrs

Gan klaritromicīns, gan atazanavīrs ir CYP3A substrāti un inhibitori, un ir pierādījumi par abpusēju zāļu mijiedarbību. Vienlaicīgas klaritromicīna (500 mg divreiz dienā) un atazanavīra (400 mg vienreiz dienā) lietošanas rezultātā 2 reizes paaugstinājās klaritromicīna iedarbība, par 70% samazinājās 14-OH-klaritromicīna iedarbība, un par 28% palielinājās atazanavīra AUC. Klaritromicīna lielā terapeitiskās darbības platumā dēļ pacientiem ar normālu nieru darbību deva nav jāsamazina. Pacientiem ar vidēju nieru darbību (kreatinīna klīrenss 30-60 ml/min) klaritromicīna deva jāsamazina par 50%. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min, klaritromicīna deva jāsamazina par 75%, lietojot nepieciešamo klaritromicīna zāļu formu. Par 1000 mg dienā lielākas klaritromicīna devas nedrīkst lietot vienlaikus ar proteāzes inhibitoriem.

Itrakonazols

Gan klaritromicīns, gan itrakonazols ir CYP3A substrāti un inhibitori, kas izraisa abpusēju zāļu mijiedarbību. Klaritromicīns var paaugstināt itrakonazola līmeni plazmā, un itrakonazols var paaugstināt klaritromicīna līmeni plazmā. Pacienti, kuri vienlaicīgi saņem itrakonazolu un klaritromicīnu, būtu rūpīgi jānovēro, vai nerodas pastiprinātās vai pagarinātās farmakoloģiskās iedarbības pazīmes un simptomi.

Sakvinavīrs

Gan klaritromicīns, gan sakvinavīrs ir CYP3A substrāti un inhibitori, un ir pierādījumi par abpusēju zāļu mijiedarbību. Divpadsmit veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgas klaritromicīna (500 mg divreiz dienā) un sakvinavīra (mīkstās želatīna kapsulas, 1200 mg trīsreiz dienā) lietošanas laikā novēroja sakvinavīra līdzsvara stāvokļa AUC un C_{max} lielumus, kas bija attiecīgi par 177% un 187% augstāki nekā, lietojot sakvinavīru vienu pašu. Klaritromicīna AUC un C_{max} lielumi bija par aptuveni 40% augstāki nekā, lietojot klaritromicīnu vienu pašu. Deva/zāļu formas pētījumos noskaidrots, ka limitētas vienlaicīgas lietošanas laikā nav nepieciešama šo abu zāļu devu pielāgošana. Zāļu mijiedarbības pētījumos veiktie novērojumi, lietojot mīksto želatīna kapsulu formu, varētu nebūt raksturīgi tai iedarbībai, kas novērota, lietojot sakvinavīra cietās želatīna kapsulas. Novērojumi no zāļu mijiedarbības pētījumiem, kas veikti tikai ar sakvinavīru, varētu nebūt raksturīgi tai iedarbībai, kas novērota, lietojot sakvinavīra/ritonavīra terapiju. Kad sakvinavīru lieto kopā ar ritonavīru, ir jāņem vērā iespējamā ritonavīra ietekme uz klaritromicīnu.

Verapamils

Pacientiem, kuri vienlaikus lietojuši klaritromicīnu un verapamilu, novērota hipotensija, bradikardijas un pienskābā acidoze.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Klaritromicīna lietošanas drošība grūtniecības un bērna zīdīšanas periodā nav noskaidrota. Ņemot vērā dažādos rezultātus, kas iegūti pētījumos ar pelēm, žurkām, trušiem un pērtiķiem, nevar izslēgt

embriofetālās attīstības blakusparādību iespējamību. Tādēļ lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, rūpīgi neapsverot ieguvumus pret riskiem. Klaritromicīns izdalās mātes pienā cilvēkiem.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav datu par klaritromicīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pirms pacients vada vai apkalpo mehānismus, ir jāņem vērā, ka, lietojot šīs zāles, potenciāli var rasties reibonis, vertigo, apjukums un dezorientācija.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

a. Drošības profila kopsavilkums

Visbiežākās un biežās blakusparādības, kas saistītas ar klaritromicīna terapiju gan bērniem, gan pieaugušajiem ir sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana un garšas izmaiņas. Šīs blakusparādības parasti ir vieglas intensitātes un ir saskaņā ar zināmo drošības profilu makrolīdu antibiotikām (skatīt apakšpunkta 4.8 b sadaļu).

Klīnisko pētījumu laikā netika novērotas būtiskas atšķirības šo kuņģa-zarnu trakta blakusparādību incidencē starp pacientu populācijām ar vai bez iepriekšējas mikobaktēriju infekcijas.

b. Blakusparādību kopsavilkums tabulas formātā

Sekojošā tabula atspoguļo ziņotās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzes ar klaritromicīna tūlītējas izdales tabletēm, granulām iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, pulveri infūzijas šķīduma pagatavošanai, pagarinātas darbības tabletēm un ilgstošās darbības tabletēm.

Blakusparādības, kas uzskatāmas par vismaz iespējami saistītām ar klaritromicīnu, ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam, izmantojot sekojošo iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nav zināmi (blakusparādības no pēcreģistrācijas pieredzes; nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā, kad nopietnību bija iespējams novērtēt.

Orgānu sistēmas grupa	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas			Celulīts ¹ , kandidoze, gastroenterīts ² , infekcija ³ , vagināla infekcija	Pseudomembranozs kolīts, roze, eritrazma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Leikopēnija, neutropēnija ⁴ , trombocitopēnija ³ , eozinofīlija ⁴	Agranulocitoze, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi ⁵			Anafilaktoīda reakcija ¹ , hipersensitivitāte	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Anoreksija, samazināta apetīte	Hipoglikēmija ⁶
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Nemiers, nervozitāte ³ , kliegšana ³	Psihotiski traucējumi, apjukuma stāvoklis, depersonalizācija, depresija, dezorientācija, halucinācijas,

				patoloģiski sapņi
Nervu sistēmas traucējumi		Garšas izmaiņas, galvassāpes, patoloģiska garša	Samaņas zudums ¹ , diskinēzija ¹ , reibonis, miegainība ⁷ , tremors	Krampji, garšas zudums, ožas traucējumi, ožas zudums
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo, dzirdes traucējumi, troksnis ausīs	Kurlums
Sirds funkcijas traucējumi			Sirds apstāšanās ¹ , priekškambaru fibrilācija ¹ , QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā ⁸ , ekstrasistolē ¹ , sirdsklauves	<i>Torsades de pointes</i> ⁸ , ventrikulāra tahikardija ⁸
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Vazodilatācija ¹		Asiņošana ⁹
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Astma ¹ , asiņošana no deguna ² , plaušu embolija ¹	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Caureja ¹⁰ , vemšana, dispepsija, slikta dūša, sāpes vēderā	Ezofagīts ¹ , gastroezofagāla refluksa slimība ² , gastrīts, proktalģija ² , stomatīts, glosīts, vēdera uzpūšanās ⁴ , aizcietējumi, sausa mute, atraugas, meteorisms	Akūts pankreatīts, mēles krāsas maiņa, zobu krāsas maiņa
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Patoloģiski aknu funkcijas testi	Holestāze ⁴ , hepatīts ⁴ , paaugstināta alanīna aminotransferāze, paaugstināta aspartāta aminotransferāze, paaugstināta gamma glutamiltransferāze ⁴	Aknu mazspēja ¹¹ , hepatocelulāra dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, hiperhidroze	Bullozs dermatīts ¹ , nieze, nātrene, makulopapulāri izsitumi ³	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁵ , toksiska epidermāla nekrolīze ⁵ , izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), akne, Henoha-Šenleina purpura
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu spazmas ³ , skeleta muskuļu stīvums ¹ , mialģija ²	Rabdomiolīze ^{2,12} , miopātija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ¹ , paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs ¹	Nieru mazspēja, intersticiāls nefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas	Flebīts injekcijas	Sāpes injekcijas	Nespēks ⁴ , drudzis ³ , astēnija, sāpes krūtīs ⁴ ,	

ievadīšanas vietā	vietā ¹	vietā ¹ , iekaisums injekcijas vietā ¹	drebuļi ⁴ , nogurums ⁴	
Izmeklējumi			Patoloģiska albumīnu globulīnu attiecība ¹ , paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs ⁴ , paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs ⁴	Paaugstināts starptautiskais normalizētais koeficients ⁹ , pagarināts protrombīna laiks ⁹ , patoloģiska urīna krāsa

¹ Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vienīgi saistībā ar zāļu formu - pulveris infūzijas šķīduma pagatavošanai

² Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vienīgi saistībā ar zāļu formu - pagarinātas darbības tabletes

³ Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vienīgi saistībā ar zāļu formu - granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

⁴ Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vienīgi saistībā ar zāļu formu - tūlītējas izdales tabletes

^{5,8,10,11,12} Skatīt sadaļu a)

^{6,7,9} Skatīt sadaļu c)

c. Noteiktu nevēlamo blakusparādību apraksts

Flebīts injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, asinsvada punkcijas vietas sāpes un iekaisums injekcijas vietā ir specifiski tikai klaritromicīna intravenozajai zāļu formai.

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par aknu mazspēju ar letālu iznākumu un parasti to saista ar smagām blakussaslimšanām un/vai vienlaikus zāļu lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Īpaša uzmanība ir jāpievērš caurejai, jo lietojot gandrīz visa veida antibakteriālos līdzekļus, tai skaitā klaritromicīnu, ir saņemti ziņojumi par *Clostridium difficile* izraisītu caureju (CDAD), smaguma ziņā tā var variēt no vieglas caurejas līdz pat kolītam, kas var izraisīt nāvi (skatīt apakšpunktu 4.4).

Smagas akūtas hipersensitivitātes reakcijas gadījumā, piemēram, anafilakse, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze, DRESS (zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem) un Henoha-Šenleina purpura klaritromicīna terapija nekavējoties jāpārtrauc un steidzami jāuzsāk attiecīga terapija (skatīt apakšpunktu 4.4).

Retos gadījumos ar klaritromicīnu, tāpat kā ar citiem makrolīdiem, ir ziņots par QT intervāla pagarināšanos, ventrikulāru tahikardiju un *torsades de pointes* (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

Saistībā ar gandrīz visiem antibakteriālajiem līdzekļiem, tai skaitā makrolīdiem, ir ziņots par pseidomembranozu kolītu, kas var būt no viegla līdz dzīvību apdraudošam. Tādēļ ir svarīgi apsvērt šo diagnozi pacientiem, kuriem ir caureja pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Dažos ziņojumos par rabdomiolīzi, klaritromicīns tika lietots vienlaikus ar statīniem, fibrātiem, kolhicīnu vai allopurītolu (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par kolhicīna toksicitāti vienlaicīgas klaritromicīna un kolhicīna lietošanas gadījumā, īpaši gados vecākiem pacientiem un/vai pacientiem ar nieru nepietiekamību, daži no tiem bija ar letālu iznākumu (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

Saņemti reti ziņojumi par hipoglikēmiju, kas dažreiz radusies vienlaicīgas perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu vai insulīna lietošanas gadījumā (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

Ir bijuši pēcreģistrācijas ziņojumi par zāļu mijiedarbību un centrālās nervu sistēmas (CNS) efektiem (piem., miegainība un apjukums), kas saistīti ar vienlaicīgu klaritromicīna un triazolāma lietošanu. Ieteicams novērot pacientu, vai neparādās pastiprināta CNS farmakoloģiskā darbība (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ja klaritromicīnu lieto vienlaikus ar varfarīnu, ir iespējams nopietns hemorāģijas risks un būtisks INR un protrombīna laika pieaugums. Klaritromicīna un perorālo antikoagulantu vienlaikus lietošanas laikā pacientiem bieži jākontrolē INR un protrombīna laiks (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

Reti ir ziņots par klaritromicīna pagarinātas darbības tabletēm izkārņījumos, kas daudzos gadījumos bija noticis pacientiem ar anatomiskiem (ieskaitot ileostomas un kolostomas) vai funkcionāliem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem ar saīsinātu kuņģa-zarnu trakta pasāžas laiku. Vairākos ziņojumos tabletes atliekas parādījās caurejas gadījumā. Pacientiem, kuriem tabletes atliekas tiek atrastas izkārņījumos un nav novērojama stāvokļa uzlabošanās, ir ieteicams pāriet uz citu klaritromicīna zāļu formu (piemēram, suspensiju) vai citām antibiotikām.

Īpašas pacientu grupas: blakusparādības pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu (skatīt sadaļu e).

d. Bērni

Ir veikti klīniskie pētījumi par klaritromicīna suspensijas bērniem lietošanu vecumā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem. Tādēļ, bērniem vecumā līdz 12 gadiem jālieto klaritromicīna suspensija bērniem.

Bērniem ir sagaidāms tāds pat blakusparādību biežums, veids un smagums kā pieaugušajiem.

e. Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nomāktu imūno sistēmu

Pacientiem ar AIDS un citiem pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu, kuri ilgstošā laika periodā lietoja lielākas klaritromicīna devas, lai ārstētu mikobaktēriju infekcijas, bieži bija grūti atšķirt nevēlamās blakusparādības, kas, iespējams, bija saistītas ar klaritromicīna lietošanu, no cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas vai blakus saslimšanu pamata pazīmēm.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar 1000 mg un 2000 mg kopējām klaritromicīna dienas devām, bija: slikta dūša, vemšana, garšas izmaiņas, sāpes vēderā, caureja, izsitumi, meteorisms, galvassāpes, aizcietējumi, dzirdes traucējumi, paaugstināts seruma glutamīnoksālskābes transamināzes (SGOT) un seruma glutamāta piruvāta transamināzes (SGPT) līmenis. Papildus retāk tika ziņots par aizdusu, bezmiegu un sausumu mutē. Sastopāmība bija salīdzināma pacientiem, kuri tika ārstēti ar 1000 mg un 2000 mg, bet parasti bija 3 līdz 4 reizes biežāka tiem pacientiem, kuri saņēma klaritromicīnu kopējā dienas devā 4000 mg.

Šiem pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu laboratorisko rādītāju novērtējums tika veikts, analizējot tās vērtības, kas bija ārpus katra atsevišķā testa rādītāja nopietni izmainītā līmeņa (t.i., izteikti augsts vai zems līmenis). Par pamatu ņemot šos kritērijus, apmēram 2%-3% šo pacientu, kuri saņēma 1000 mg vai 2000 mg klaritromicīna dienā, bija izteikti paaugstināts SGOT un SGPT līmenis, kā arī patoloģiski zems balto asins šūnu un trombocītu skaits. Procentuāli mazākam pacientu skaitam abās šajās pacientu grupās bija arī paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs (BUN). Nedaudz lielāka visu parametru, izņemot balto asins šūnu skaitu, patoloģisko vērtību sastopamība tika novērota pacientiem, kuri saņēma 4000 mg dienā.

4.9 Pārdozēšana

Ziņojumi liecina, ka liela klaritromicīna daudzuma iekšķīga lietošana var izraisīt gastrointestinālus simptomus. Kāds pacients, kam anamnēzē bija bipolāri traucējumi, ieņēma astoņus gramus klaritromicīna, un viņam radās psihiskā stāvokļa pārmaiņas, paranoīda uzvedība, hipokaliēmija un hipoksēmija.

Pārdozēšanas gadījumā radušās blakusparādības likvidē, ātri izvadot neabsorbētās zāles un pielietojot vispārējus pasākumus. Tāpat kā citu makrolīdu, arī klaritromicīna lietošanas gadījumā nav gaidāms, ka hemodialīze vai peritoneālā dialīze būtiski ietekmēs tā līmeni serumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikrobu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, makrolīdi, ATĶ kods: J01FA09.

Klaritromicīns ir pussintētisks A eritromicīna atvasinājums. Tā antibakteriālā darbība izpaužas, saistoties pie jutīgu baktēriju 50ās ribosomālās apakšvienības, nomācot olbaltumvielu sintēzi. Tas ļoti spēcīgi darbojas pret plašu aerobo un anaerobo grampozitīvo un gramnegatīvo mikroorganismu spektru. Klaritromicīna minimālā inhibējošā koncentrācija (MIK) visumā ir divreiz zemāka nekā eritromicīna MIK.

Arī klaritromicīna 14-hidroksimetabolītam ir pretmikrobu darbība. Šā metabolīta MIK ir tāda pati kā sākotnējā savienojuma MIK vai divreiz augstāka, izņemot pret *H. influenzae*, pret kuru 14-hidroksimetabolīts ir divreiz aktīvāks nekā sākotnējais savienojums.

Robežpunkti

Eiropas Antimikrobiālās uzņēmības pārbaudes komiteja (EUCAST) ir izstrādājusi sekojošus robežpunktus klaritromicīnam, lai atdalītu jutīgus organismus no rezistentiem.

Robežpunkti (MIK, µg/ml)		
Mikroorganisms	Jutīgs (≤)	Rezistents (>)
<i>Streptococcus</i> sugas	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Staphylococcus</i> sugas	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus</i> sugas	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

Klaritromicīns tiek lietots *H. pylori* izskaušanai, minimālā inhibējošā koncentrācija (MIK) ir ≤0,25 µg/ml, ko Klīnisko un laboratorijas standartu institūts (CLSI) ir atzinis kā jutības robežpunktu.

Klacid 250 mg apvalkotās tabletes parasti *in vitro* uzrāda aktivitāti pret šādiem mikroorganismiem.

Grampozitīvas baktērijas: *Staphylococcus aureus* (meticilīn jutīgie), *Streptococcus pyogenes* (A grupas beta hemolītiskie streptokoki), alfa hemolītiskie streptokoki (*Viridans* grupa), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Gramnegatīvas baktērijas: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*.

Mikoplazmas: *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Citi mikroorganismi: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*.

Anaerobi mikroorganismi: pret makrolīdiem jutīgi *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* sugas, *Peptostreptococcus* sugas, *Propionibacterium acnes*.

Klaritromicīns darbojas baktericīdi pret vairākiem baktēriju celmiem. Šādi mikroorganismi ir *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* un *Campylobacter* sugas.

Iegūtās rezistences izplatība atsevišķām sugām var atšķirties ģeogrāfiski un laika ziņā, un ir vēlama vietēja informācija par rezistenci, īpaši, ārstējot smagas infekcijas. Pēc nepieciešamības jālūdz speciālista padoms, kad vietējā rezistences izplatība ir tāda, ka zāļu lietderība ir apšaubāma vismaz dažu infekciju veidu gadījumā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

H. pylori ir saistīta ar peptisko čūlas slimību, tai skaitā, divpadsmitpirkstu zarnas un kuņģa čūlu – aptuveni attiecīgi 95% un 80% šo pacientu ir inficēti ar *H. pylori*. Šiem pacientiem *H. pylori* ir arī nozīmīgs kuņģa čūlas recidīva attīstību veicinošs faktors.

Klaritromicīns ir lietots nelielam skaitam pacientu citās ārstēšanas shēmās. Iespējamā kinētiskā mijiedarbība nav pilnībā izpētīta. Lietotas šādas shēmas: klaritromicīns, tinidazols un omeprazols; klaritromicīns, tetraciklīns, bismuta subsalicilāts un ranitidīns; klaritromicīns un tikai ranitidīns.

Klīniskos pētījumos, lietojot dažādas *H. pylori* izskaušanas shēmas, pierādīts, ka *H. pylori* izskaušana novērš čūlas recidīvu.

Pēc klaritromicīna tablešu perorālas lietošanas klaritromicīns ātri un labi uzsūcas no gastrointestinālā trakta. Mikrobioloģiski aktīvais metabolīts 14-hidroksiklaritromicīns veidojas pirmā loka metabolismā. Klaritromicīnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, jo ēdiens neietekmē klaritromicīna tablešu bioloģisko pieejamību. Ēdiens nedaudz aizkavē klaritromicīna uzsūkšanās sākšanos un 14-hidroksimetabolīta veidošanos. Klaritromicīna farmakokinētika nav lineāra, tomēr līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 2 dozēšanas dienu laikā. Lietojot 250 mg divreiz dienā, 15-20% neizmainītā veidā izdalās ar urīnu. Lietojot 500 mg divreiz dienā, ar urīnu izdalās vairāk zāļu (aptuveni 36%). 14-hidroksiklaritromicīns ir galvenais urīnā nosakāmais metabolīts, un tas veido 10-15% devas. Lielākā daļa atlikušās devas tiek izvadīta ar fecēm, galvenokārt ar žulti. 5-10% pamatsavienojuma konstatējami fecēs.

Lietojot 500 mg klaritromicīna 3 reizes dienā, klaritromicīna koncentrācija plazmā ir lielāka, salīdzinot ar 500 mg lietošanu 2 reizes dienā.

Klacid 250 mg apvalkotās tabletes audos nodrošina vairākas reizes augstāku koncentrāciju nekā asins plazmā. Palielināts līmenis konstatēts gan mandeļu, gan plaušu audos. Terapeitiskās devās 80% klaritromicīna saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Klaritromicīns nokļūst arī kuņģa gļotādā. Lietojot klaritromicīnu vienlaikus ar omeprazolu, klaritromicīna līmenis kuņģa gļotādā un kuņģa audos ir augstāks nekā lietojot tikai klaritromicīnu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Lielos pētījumos ar pelēm un žurkām vidējā letālā deva bija lielāka nekā augstākā pieļaujamā deva (5 g/kg).

Atkārtotu devu pētījumos toksiskums bija saistīts ar devu, ārstēšanas ilgumu un dzīvnieku sugu. Suņi bija jutīgāki nekā primāti vai žurkas. Galvenās klīniskās pazīmes toksisko devu lietošanas gadījumā bija vemšana, vājums, samazināts uztura patēriņš un ķermeņa masas pieaugums, siekalošanās, dehidratācija un palielināta aktivitāte. Visām sugām toksisko devu iedarbības primārais mērķa orgāns bija aknas. Toksisku ietekmi uz aknām konstatēja ar agrīnu aknu funkcionālo testu rezultātu palielināšanās palīdzību. Pārtraucot zāļu lietošanu, rezultāti parasti normalizējās. Retāk bija skarti citi audi – kuņģis, aizkrūts dziedzeris, citi limfoidie audi un nieres. Lietojot terapeitiskai devai līdzīgu

devu, injicētas konjunktīvas un asarošanu novēroja tikai suņiem. Lietojot lielu 400 mg/kg dienas devu, dažiem suņiem un pērtiķiem radās radzenes apduļķojums un/vai radzenes tūska.

Auglības un vairošanās pētījumos ar žurkām nelabvēlīgu iedarbību nekonstatēja. Teratoģenēzes pētījumos ar žurkām (*Wistar* (perorāli) un *Sprague-Dawley* (perorāli un *i/v*)), Jaunzēlandes baltajiem trušiem un makaka sugas pērtiķiem klaritromicīna teratogēnu iedarbību nekonstatēja. Tomēr turpmāk līdzīgā pētījumā ar *Sprague-Dawley* žurkām konstatēja nelielu (6%) kardiovaskulāru patoloģiju sastopamību, kas bija saistīta ar spontānām ģenētisku pārmaiņu izpausmēm. Divos pētījumos ar pelēm konstatēja atšķirīgu (3-30%) aukslēju šķeltnes sastopamību, un pērtiķiem novēroja embrija nāves gadījumus, tikai lietojot mātītei pārlicinoši toksisku devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kroskarmelozes nātrija sāls, preželatinizēta ciete, mikrokristāliskā celuloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, povidons, stearīnskābe, magnija stearāts, talks, hipromeloze, hidroksipropilceluloze, propilēnglikols, sorbitāna monooleāts, titāna dioksīds (E171), sorbīnskābe, vanilīns, hinolīna dzeltenā krāsviela (E104).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

10 tabletes necaurspīdīgā PVH/PVdH/Al blisterī. Blisteris ir ievietots kartona kārbiņā kopā ar lietošanas instrukciju.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Abbott Laboratories Baltics SIA
Mūkusalas 101, Rīga, LV 1004
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

94-0307

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

1994. gada 21. novembris/ 2005. gada 1. augusts/ 2010. gada 18. jūnijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2011