

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fromilid, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Fromilid, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Fromilid, 125 mg/5 ml suukaudse suspensiooni graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg klaritromütsiini.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg klaritromütsiini.

5 ml suspensiooni (üks suukaudseks manustamiseks mõeldud süstlatäis) sisaldab 125 mg klaritromütsiini (1 ml suspensiooni sisaldab 25 mg klaritromütsiini).

INN. *Clarithromycinum*

Fromilid 125 mg/5 ml suukaudse suspensiooni graanulid

Tedaolevat toimet omav abiaine:

- sahharoos 332,3 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Fromilid 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalse kujuga, kaksikkumerad ning pruunikaskollast värvi, mõõtudega 16 mm x 7 mm.

Fromilid 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalse kujuga, kaksikkumerad ning pruunikaskollast värvi, mõõtudega 20 mm x 10 mm.

Suukaudse suspensiooni graanulid.

Fromilid 125 mg/5 ml suukaudse suspensiooni graanulid: väikesed, valget kuni peaaegu valget värvi banaanilõhnalised ebaühtlase kujuga graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klaritromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: tonsillofarüngiit, otiit (alternatiivina penitsilliinallergia korral), sinusiit, kroonilise bronhiidi ägenemine, pneumoonia, naha ja pehmete kudede infektsioon, erütrasm, klamüdioos, atüüpilised mükobakterioosid, mükoplasmooos, läkaköha, difteeria, kampülobakterioos, *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi kombineeritud ravi.

Kliiniliselt oluline toimespekter. *Bordetella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae* (esineb resistentsid tüvesid), *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus* (esineb resistentsid tüvesid), *Streptococcus* (välja arvatud penitsilliiniresistentne *Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (esineb resistentsid tüvesid), *Ureaplasma urealyticum*.

Fromilid tabletid on näidustatud täiskasvanutele ja lastele alates 12-eluaastast ning vanematele. Fromilid suukaudse suspensiooni graanulid on näidustatud lastele alates 6-kuust kuni 12-eluaastani.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tablette ei tohi purustada. Tabletid tuleb alla neelata tervena koos vähese vedelikuga.

Täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele manustatakse tavaliselt 250...500 mg 2 korda ööpäevas. Raskemate infektsioonide, sinusiitide ning *Haemophilus influenzae* põhjustatud infektsioonide korral manustatakse 500 mg 2 korda ööpäevas.

H. pylori eradiktsiooniks manustatakse 250...500 mg 2 korda ööpäevas, tavaliselt 7-päevase kuurina, kombinatsioonis teiste ravimitega.

Mycobacterium avium complex'i põhjustatud infektsioonide raviks ning disseminatsiooni profülaktikaks manustatakse 500 mg iga 12 tunni järel. Annust võib ka suurendada. Maksimaalne ööpäevane annus on 2 g. *Mycobacterium avium complex*'i põhjustatud infektsioonide ravi on pikaajaline.

Ravi kestab tavaliselt 6...14 päeva.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes on läbi viidud klaritromüsiini suukaudse suspensiooni kasutamist lastel alates 6-elukuust kuni 12-eluaastani. Seetõttu peavad alla 12 aastased lapsed kasutama klaritromüsiini suukaudseid graanuleid.

Alla 12-aastastele lastele manustatakse tavaliselt 15 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas kaheks võrdseks annuseks jagatuna. Peale suspensiooni manustamist soovitatakse juua veidi vedelikku. Suukaudne suspensioon sisaldab väikesi graanuleid, mida ei soovitata katki hammustada, kuna nende sisu on kibeda maitsega. Pakend sisaldab ka süstalt suukaudse suspensiooni manustamiseks. Üks süstlatäis sisaldab 5 ml suspensiooni, mis sisaldab 125 mg või 250 mg klaritromüsiini. Süstal loputatakse veega peale igat kasutamist.

Lastele annustatakse ravimit vastavalt nende kehakaalule. Annustamisjuhend on toodud järgnevas tabelis.

Lapse kehakaal	Annus/ ml (süstal)	Annus /mg
33 kg	10 ml 2 korda ööpäevas (2)	250 mg
24 kg	7,5 ml 2 korda ööpäevas (1 ½)	187,5 mg
16 kg	5 ml 2 korda ööpäevas (1)	125 mg
8 kg	2,5 ml 2 korda ööpäevas (1/2)	62,5 mg

Tavaliselt kestab ravikuur 5...10 päeva.

Mycobacterium avium complex'i põhjustatud infektsioonide raviks ning disseminatsiooni profülaktikaks manustatakse lastele 15 mg/kg ööpäevas, kaheks võrdseks annuseks jagatuna. Maksimaalne ööpäevane annus lastele on 1 g. *Mycobacterium avium complex*'i põhjustatud infektsioonide ravi on pikaajaline.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik normaalse neerufunktsiooni korral.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 mL/min tuleb klaritromütsiini annust vähendada poole võrra, näiteks 250 mg üks kord ööpäevas või 250 mg kaks korda ööpäevas tõsisemate infektsioonide korral. Nendel patsientidel ei tohi ravi ületada 14 päeva. 500 mg tablette ei saa anda väiksema annusena, sest tablette ei saa poolitada.

Klaritromütsiini toimeainet modifitseeritult vabastavaid kõvakapsleid ei saa kasutada selles patsientide rühmas (vt. lõik 4.3)

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus klaritromütsiini, makroliidantibootikumide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Klaritromütsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud koos

- ergotamiini või dihidroergotamiiniga, sest selle tulemusel võib tekkida ergotamiinimürgistus.
- suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.5).
- astemisooli, tsisapriidi, domperidooni, pimosiidi, terfenadiiniga, kuna need võivad põhjustada QT intervalli pikenemist ja südame arütmiaid, koos ventrikulaarse tahhükardiaga, ventrikulaarse fibrillatsiooniga ja *torsade de pointes*'t (vt. lõik 4.5).
- tikagrelooli või ranolasiiniga.
- lomitapiidiga (vt lõik 4.5).
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (statiinidega), mis metaboliseeritakse suurel määral CYP3A4 poolt (lovastatiin või simvastatiin) müopaatia, sh rabdomüolüüsi suurenenud tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).
- kolhitsiiniga - sarnaselt teistele tugevatele CYP3A4 inhibiitoritele ei tohi klaritromütsiini kasutada patsientidel, kes võtavad kolhitsiini.

Klaritromütsiini ei tohi anda patsientidele, kellel on anamneesis QT intervalli pikenemine (kaasasündinud või registreeritud omandatud QT intervalli pikenemine) või ventrikulaarne südame rütmihäire, sh *torsade de pointes* (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Klaritromütsiini ei tohi anda elektrolüütide tasakaaluhäiretega (hüpokaleemia või hüpomagneseemiaga patsientidele QT intervalli pikenemise riski tõttu) patsientidele.

Patsiendid kes kannatavad tõsise maksapuudulikkuse all kombrinatsioonis neerukahjustusega ei tohi klaritromütsiini kasutada.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mistahes antimikroobse ravi, sh klaritromütsiini kasutamisel *H. pylori* raviks võib esineda ravimresistentseid mikroorganisme.

Arst ei tohi klaritromütsiini välja kirjutada rasedatele naistele, ilma kasu ja riske hoolikalt kaalumata, eriti esimese kolme raseduskuu jooksul (vt lõik 4.6).

Ettevaatlik tuleb olla raske neerupuudulikkusega patsientide puhul (vt. lõik 4.2).

Klaritromütsiin eritub peamiselt maksa kaudu. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik klaritromütsiini kasutamisel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Ettevaatlik tuleb olla klaritromütsiini manustamisel mõõduka kuni tõsise neerupuudulikkusega patsientidele.

Seoses klaritromütsiiniga on teatatud maksafunktsiooni häiretest, sh maksaensüümide aktiivsuse tõusust ja hepatotsellulaarsest ja/või kolestaatilisest hepatiidist koos ikterusega või ilma. Need maksafunktsiooni häired võivad olla tõsised ning on tavaliselt pöörduvad. On teatatud fataalsest

maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Mõnedel patsientidel võis olla olemasolev maksahaigus või võisid nad võtta teisi maksatoksilisi ravimeid. Patsiente tuleb teavitada, et nad lõpetaksid ravi ja pöörduksid oma arsti poole, kui neil tekivad maksahaiguse sümptomid, nt isutus, kollasus, tume uriin, kihelus või hellus kõhus.

Peaaegu kõigi antibiootikumide (sh makroliidide) puhul on teatatud pseudomembranoosest koliidist, mis võib ulatuda raskuselt kergest kuni eluohtlikuni. Peaaegu kõigi antibiootikumide (sh klaritromütsiini) kasutamisel on teatatud *Clostridium difficile*-ga seotud kõhulahtisusest (CDAD), mis võib raskusastmelt ulatuda kergest kõhulahtisusest fataalse koliidini. Ravi antibakteriaalsete ainetega muudab käärsoole normaalset mikrofloorat, mis võib viia *Clostridium difficile* ülekasvuni. Kõigil patsientidel, kellel tekib pärast antibiootikumide kasutamist kõhulahtisus, tuleb arvestada võimaliku CDAD-ga. Vajalik on hoolikas meditsiiniline anamnees, sest CDAD tekkest on teatatud isegi rohkem kui kaks kuud pärast antibakteriaalsete ravimite manustamist. Seetõttu tuleb kaaluda klaritromütsiinravi lõpetamist vaatamata ravinäidustusele. Tuleb teha mikrobioloogilised uuringud ja alustada adekvaatset ravi. Peristaltikat pärssivaid ravimeid tuleb vältida.

Turuletulekujärgselt on klaritromütsiini ja kolhitsiini kooskasutamisel teatatud kolhitsiini toksilisest toimest, eriti vanemaegistel patsientidel; mõned neist juhtudest esinesid neerupuudulikkusega patsientidel. On teatatud mõne sellise patsiendi surmast (vt lõik 4.5). Kolhitsiini ja klaritromütsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Klaritromütsiini ja triasolobensodiasepiinide, nt triasolaami ja midasolaami samaaegsel manustamisel on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel teiste ototoksiliste ravimitega, eeskätt aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus. Ravi jooksul ja pärast ravi tuleb kontrollida vestibulaarset ja auditoorset funktsiooni.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Patsientidel, kes said ravi makroliididega, sh klaritromütsiiniga, on täheldatud QT intervalli pikenemist, mis peegeldab mõju südame repolarisatsiooniajale; sellega kaasneb risk südamearütmiate ja *torsade de pointes*'i tekkeks (vt lõik 4.8). Suurenenud riski tõttu QT intervalli pikenemiseks ja ventrikulaarsete arütmiate (sh *torsade de pointes*) tekkeks on klaritromütsiini kasutamine vastunäidustatud patsientidele, kes võtavad astemisooli, tsisapriidi, domperidooni, pimosiidi või terfenadiini, patsientidele, kellel on hüpokaleemia, ja patsientidele, kellel on varem esinenud QT intervalli pikenemine või ventrikulaarne südamearütmia (vt lõik 4.3).

Lisaks tuleb klaritromütsiini kasutada ettevaatusega:

- patsientidel, kellel on koronaararterite haigus, raske südamepuudulikkus, südame ülejuhtehäired või kliiniliselt oluline bradükardia,
- patsientidel, kes samaaegselt kasutavad teisi QT-intervalli pikenemist põhjustavaid ravimeid, mis ei ole vastunäidustatud.

Epidemioloogilised uuringud, milles on hinnatud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski makroliidide kasutajatel, on olnud varieeruvate tulemustega. Mõned ülevaateuuringud on näidanud harva lühiajalist arütmia, müokardiinfarkti ja kardiovaskulaarse suremuse riski seoses makroliididega (sh klaritromütsiin). Klaritromütsiini määramisel tuleb neid riske ning ravist saadavat kasu arvesse võtta.

Pneumoonia: *Streptococcus pneumoniae* resistentsuse ärahoidmiseks makroliidide suhtes on tähtis teostada tundlikkuse uuringud enne klaritromütsiini määramist omandatud pneumoonia raviks. Haiglatekkese pneumoonia ravis tuleb klaritromütsiini kasutada kombinatsioonis teiste sobivate antibiootikumidega.

Kerge kuni mõõduka raskusega naha ja pehmete kudede infektsioone põhjustavad enamasti *Staphylococcus aureus* ja *Streptococcus pyogenes*, mis mõlemad võivad olla makroliidide suhtes resistentsed. Seetõttu on tähtis, et oleks teostatud tundlikkuse uuring. Juhul kui ei saa kasutada beeta-laktaamantibiootikume (nt allergia), võib esmavaliku ravimiks olla mõni muu antibiootikum nagu

klindamütsiin. Praegu arvatakse, et makroliidid mõjutavad vaid mõningaid naha ja pehmete kudede infektsioonide tekitajaid nagu *Corynebacterium minutissimum* või *akne vulgaris*'e ja roospõletiku tekitajaid ning neid kasutatakse juhul kui penitsilliinravi ei saa kasutada.

Raskete ägedate ülitundlikkusreaktsioonide, nt anafülaksia, raskete naha kõrvaltoimete (nt ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi ning ravimist tingitud, koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega esineva lööbe (DRESS)) puhul tuleb klaritromütsiinravi otsekohe lõpetada ja alustada viivitamatult sobivat ravi.

Klaritromütsiini koosmanustamisel ravimitega mis indutseerivad tsütokroom CYP3A4 ensüümi tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Klaritromütsiini määramisel koos statiinidega tuleb olla ettevaatlik. On teatatud rabdomüolüüsi juhtudest patsientidel, kes võtsid koos klaritromütsiiniga statiine. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes. Kasutamisel koos klaritromütsiiniga tuleb statiinidest määrata madalaim võimalik registreeritud annus. Tuleb kaaluda statiini annuse kohandamist või CYP3A metabolismist mitte sõltuva statiini (nt fluvastatiini või pravastatiini) kasutamist (vt lõik 4.5).

Suukaudsed hüpopglükeemilised ained/Insuliin: Klaritromütsiini kasutamine koos suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete (nagu sulfonüüluurea) ja/või insuliiniga võib põhjustada olulist hüpopglükeemiat. Soovitav on hoolikalt jälgida glükoosi taset (vt lõik 4.5).

Suukaudsed antikoagulandid: klaritromütsiini ja varfariini samaaegsel manustamisel esineb risk rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) ja protrombiini aja väärtuse oluliseks suurenemiseks ja tõsiseks verejooksuks (vt lõik 4.5). Kui patsiendid saavad korraga klaritromütsiini ja suukaudseid antikoagulante, tuleb sageli kontrollida INR ja protrombiini aega.

Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel otsese toimega suukaudsete antikoagulantidega nagu dabigatran, rivaroksabaan ja apiksabaan, tuleb olla ettevaatlik, eriti suurenenud veritsusriskiga patsientidel (vt lõik 4.5).

Pikaajalise kasutamise tagajärjel võib sarnaselt teistele antibiootikumidele olla tulemuseks koloniseerumine suurenenud hulga mittetundlike bakterite ja seentega; kui tekib superinfektsioon, tuleb alustada sobivat ravi.

Tähelepanelik tuleb olla ka võimaliku klaritromütsiini ja teiste makroliidide, nagu ka linkomütsiini ja klindamütsiini ristuva resistentsuse suhtes.

Porfüüria puhul ei ole klaritromütsiini manustamine soovitatav.

Puuduvad andmed klaritromütsiini efektiivsuse ja ohutuse kohta alla 6-kuustele imikutel ning alla 20 kuu vanustel *Mycobacterium avium complex*'i infektsiooniga lastel.

Fromilid suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad sahharoosi.

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltaas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgmiste ravimite kasutamine on rangelt vastunäidustatud võimalike raskete ravimi koostoimete tõttu:

Astemisool, tsisapriid, domperidoon, pimosiid ja terfenadiin

Klaritromütsiini ja tsisapriidi samaaegsel saavatel patsientidel on teatatud tsisapriidi taseme tõusust. See võib põhjustada QT intervalli pikenemist ja südame rütmihäireid, sh ventrikulaarset tahhükardiat,

vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*'i. Sarnaseid toimeid on täheldatud patsientidel, kes võtavad samaaegselt klaritromütsiini ja pimosiidi (vt lõik 4.3).

On teatatud, et makroliidid muudavad terfenadiini metabolismi, mis põhjustab terfenadiini taseme tõusu, mis mõnikord on seotud südame rütmihäirete, nagu QT-intervalli pikenemise, ventrikulaarse tahhükardia, vatsakeste fibrillatsiooni ja *torsade de pointes*'iga (vt lõik 4.3). Ühes uuringus 14 tervel vabatahtlikul põhjustas klaritromütsiini ja terfenadiini samaaegne manustamine terfenadiini happelise metaboliidi taseme kahe- kuni kolmekordse tõusu seerumis ja QT intervalli pikenemise, mis ei põhjutanud kliiniliselt märgatavat toimet. Sarnaseid toimeid on täheldatud astemisooli ja teiste makroliidide samaaegsel manustamisel.

Ergotamiin/dihüdroergotamiin

Turuletulekujärgsed teated näitavad, et klaritromütsiini koosmanustamine ergotamiini või dihüdroergotamiiniga on seotud ergotamiini ägeda toksilisusega, mida iseloomustavad vasospasm ja isheemia jäsemetes ning teistes kudedes, sh kesknärvisüsteemis. Klaritromütsiini ja nende ravimite samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Suukaudne midasolaam

Suukaudse midasolaami manustamisel koos klaritromütsiini tablettidega (500 mg kaks korda ööpäevas) suurenes midasolaami AUC 7-kordselt. Suukaudse midasolaami ja klaritromütsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest need statiinid metaboliseeritakse suurel määral CYP3A4 poolt ja samaaegne ravi klaritromütsiiniga tõstab nende plasmataset, mis suurendab müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkeriski. Klaritromütsiini ning neid statiine samaaegselt manustanud patsientide puhul on teatatud rabdomüolüüsi. Kui ravi klaritromütsiiniga ei saa vältida, tuleb ravi simvastatiini või lovastatiiniga ravikuuri ajaks peatada.

Klaritromütsiini määramisel koos statiinidega tuleb olla ettevaatlik. Olukordades, kus klaritromütsiini ja statiini kooskasutamist ei saa vältida, on soovitatav määrata statiin vähimas võimalikus annuses. Kaaluda võib CYP3A metabolismist mitte sõltuva statiini (nt fluvastatiini) kasutamist. Patsiente tuleb jälgida müopaatia nähtude ja sümptomite suhtes.

Teiste ravimite toime klaritromütsiinile

Ravimid, mis indutseerivad CYP3A4 (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, lihtnaistepuna ürt), võivad indutseerida klaritromütsiini metabolismi. Selle tagajärjeks võib olla klaritromütsiini subterapeutiline kontsentratsioon, mis viib toime nõrgenemiseni. Lisaks võib osutada vajalikuks CYP3A indutseerija taseme jälgimine plasmas, kuna see võib olla suurenenud klaritromütsiini inhibeeriva toime tõttu CYP3A4 suhtes (vt ka manustatava CYP3A4 kohta vastavat tooteinfot). Rifabutiini ja klaritromütsiini samaaegne manustamine põhjustas rifabutiini taseme tõusu ja klaritromütsiini taseme vähenemist seerumis koos suurenenud riskiga uveiidi tekkeks.

Järgmised ravimid mõjutavad teadaolevalt või arvatavalt klaritromütsiini tsirkuleerivat kontsentratsiooni; nõutav on klaritromütsiini annuse kohandamine või alternatiivse ravi kaalumine.

Efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin

Tsütokroom P450 metabolismisüsteemi tugevad indutseerijad, nt efavirens, nevirapiin, rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin võivad kiirendada klaritromütsiini metabolismi ja seeläbi vähendada klaritromütsiini taset plasmas, suurendades ka mikrobioloogiliselt aktiivse metaboliidi 14-OHklaritromütsiini taset. Kuna klaritromütsiini ja 14-OH-klaritromütsiini mikrobioloogiline toime erinevate bakterite suhtes on erinev, võib klaritromütsiini manustamine koos ensüümi indutseerijatega kahjustada soovivat ravitoimet.

Etraviriin

Etraviriin vähendas ekspositsiooni klaritromütsiini; aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioon aga suurenes. Kuna 14-OH-klaritromütsiini aktiivsus *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) suhtes on vähenenud, võib olla muutunud üldine aktiivsus selle patogeeni suhtes; seetõttu tuleb MAC puhul kaaluda klaritromütsiini asemel alternatiivset ravi.

Flukonasool

200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas samaaegne manustamine 500 mg klaritromütsiiniga kaks korda ööpäevas 21 tervele vabatahtlikule viis klaritromütsiini keskmise minimaalse tasakaalukontsentratsiooni (C_{min}) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suurenemiseni vastavalt 33% ja 18% võrra. Samaaegne flukonasooli manustamine ei mõjutanud märkimisväärselt aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini tasakaalukontsentratsioone. Klaritromütsiini annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ritonaviir

Farmakokineetiline uuring näitas, et samaaegne 200 mg ritonaviiri iga 8 tunni järel ja 500 mg klaritromütsiini iga 12 tunni järel manustamine põhjustas klaritromütsiini metabolismi märkimisväärse inhibeerimise. Samaaegsel manustamisel ritonaviiriga suurenes klaritromütsiini C_{max} 31%, C_{min} suurenes 182% ja AUC suurenes 77%. Täheledatakse 14-OH-klaritromütsiini moodustumise olulist täielikku inhibeerimist. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse vähendamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidel tuleb siiski arvestada järgmiste annuste kohandamisega: Patsientidel, kellel Cl_{CR} on 30 kuni 60 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50%. Patsientidel, kellel Cl_{CR} <30 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 75%. Klaritromütsiini annuseid, mis ületavad 1 g ööpäevas ei tohi koos ritonaviiriga manustada.

Sarnaseid annuse kohandamisi tuleb kaaluda neerufunktsiooni langusega patsientidel, kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetika parandajana koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega, sh atasanaviiriga ja sakvinaaviiriga (vt allpool lõik Kahesuunalised farmakokineetilised koostoimed).

Klaritromütsiini toime teistele ravimitele

CYP3A-põhised koostoimed

Teadaolevalt CYP3A inhibeeriva klaritromütsiini samaaegne manustamine ravimitega, mis peamiselt metaboliseeritakse CYP3A vahendusel, võib põhjustada ravimi kontsentratsioonide suurenemisi, mis võivad tugevdada või pikendada samaaegselt kasutatava ravimi ravi- ja kõrvaltoimeid. Patsientidele, kes saavad CYP3A substraate astemisooli, tsisapriidi, domperidooni, pimosiidi või terfenadiini, on klaritromütsiini kasutamine vastunäidustatud, sest esineb risk QT intervalli pikenemiseks ja südamearütmiate tekkeks, sh ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne fibrillatsioon ja torsades de pointes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Samuti on klaritromütsiini kasutamine vastunäidustatud koos tungaltera alkaloidide, suukaudse midasolaami, peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeruvate HMG CoA reduktaasi inhibiitorite (nt lovastatiin ja simvastatiin), kolhitsiini, tikagreloori ja ranolasiiniga (vt lõik 4.3).

Klaritromütsiini samaaegne manustamine lomitapiidiga on vastunäidustatud transaminaaside aktiivsuse märkimisväärses suurenemise võimaluse tõttu (vt lõik 4.3).

Ettevaatus on nõutav, kui klaritromütsiini manustatakse samaaegselt teiste teadaolevalt CYP3A ensüümi substraatideks olevate ravimitega, eeskätt juhul kui CYP3A substraadil on kitsas ohutusvahemik (nt karbamasepiin) ja/või kui selle substraadi metabolism antud ensüümi poolt on ulatuslik. Patsientidel, kes samaaegselt saavad klaritromütsiini, võib kaaluda annuse kohandamist ning võimalusel tuleb hoolikalt jälgida peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeruvate ravimite kontsentratsioone seerumis. Ravimid või ravimiklassid, mis teadaolevalt või arvatavalt metaboliseeruvad sama CYP3A isoensüümi vahendusel, on muuhulgas (loetelu ei ole täielik): alprasolaam, karbamasepiin, tsilostasool, tsüklosporiin, disopüramiid, ibrutiniib, metüülprednisoloon, midasolaam (intravenoosne), omeprasool, suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan), atüüpilised antipsühhootikumid (nt kvetiapiin), kinidiin, rifabutiin, sildenafil, siroliimus,

takroliimus, triasolaam ja vinblastiin.

Ravimid, mis toimivad sarnase mehhanismiga tsütokroom P450 süsteemi teiste isoensüümide vahendusel, on fenütoin, teofülliin ja valproaat.

Otsese toimega suukaudsed antikoagulandid

Otsese toimega suukaudne antikoagulant dabigatran on väljavoolu transporter P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Rivaroksabaan ja apiksabaan metaboliseeritakse ensüüm CYP3A4 vahendusel ning nad on samuti P-gp substraadid. Klaritromütsiini manustamisel koos nimetatud toimeainetega olla ettevaatlik, eriti suurenenud veritsusriskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Antiarütmikumid

On turuletulekujärgseid teateid *torsade de pointes*'i tekkimisest klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel koos kinidiini või disopüramiidiga. Klaritromütsiini samaaegsel manustamisel koos nende ravimitega tuleb elektrokardiogrammil jälgida QT intervalli pikenemist. Klaritromütsiini ravi ajal tuleb jälgida kinidiini ja disopüramiidi taset seerumis.

On turuletulekujärgseid teateid hüpotlükeemia tekkimisest klaritromütsiini ja disopüramiidi samaaegsel kasutamisel. Klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel disopüramiidiga tuleb jälgida vere glükoositaset.

Suukaudsed hüpotlükeemilised preparaadid/Insuliin

Teatud hüpotlükeemiliste preparaatidega nagu nategliniid ja repagliniid võib olla seotud klaritromütsiini CYP3A ensüümi inhibeeriv toime ning samaaegsel kasutamisel võib see põhjustada hüpotlükeemia teket. Soovitav on glükoosi näitajaid hoolikalt jälgida.

Omeprasool

Tervetele täiskasvanud isikutele manustati klaritromütsiini (500 mg iga 8 tunni järel) kombinatsioonis omeprasooliga (40 mg ööpäevas). Omeprasooli tasakaaluseisundi kontsentratsioon plasmas suurenes samaaegsel klaritromütsiini manustamisel (C_{max} , AUC₀₋₂₄, ja $t_{1/2}$ suurenesid vastavalt 30%, 89% ja 34% võrra). Mao pH 24 tunni keskmine väärtus oli 5,2, kui omeprasooli manustati ainsa ravimina ning 5,7, kui omeprasooli manustati koos klaritromütsiiniga.

Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil

Kõik need fosfodiesteriase inhibiitorid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A vahendusel ja klaritromütsiini samaaegne manustamine võib CYP3A inhibeerida. Klaritromütsiini manustamine koos sildenafili, tadalafiliga või vardenafiiliga võib tõenäoliselt põhjustada fosfodiesteriase inhibiitori suurenenud ekspositsiooni. Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil annuste vähendamist peaks kaaluma, kui neid ravimeid manustatakse koos klaritromütsiiniga.

Teofülliin, karbamasepiin

Kliiniliste uuringute tulemused näitavad mõõdukat, ent statistiliselt olulist ($p \leq 0,05$) tsirkuleeriva teofüllini või karbamasepiini taseme tõusu, kui üht neist ravimitest manustatakse koos klaritromütsiiniga. Võib kaaluda annuse vähendamist.

Suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin, atsenokumarool)

Turuletulekujärgse perioodi spontaansed teated näitavad, et klaritromütsiini ja suukaudsete antikoagulantide koosmanustamine võib tugevdada suukaudsete antikoagulantide toimet. Kui patsiendid saavad samaaegselt klaritromütsiini ja suukaudseid antikoagulante, tuleb protrombiini aega hoolikalt jälgida.

Tolterodiin

Tolterodiini esmane metabolismi rada on tsütokroom P450 2D6 isovormi (CYP2D6) kaudu. Siiski on CYP2D6-vabas populatsiooni alamrühmas identifitseeritud metabolismi rada CYP3A kaudu. Selles populatsiooni alamrühmas põhjustab CYP3A inhibeerimine märgatavalt kõrgemaid tolterodiini kontsentratsioone seerumis. CYP3A inhibiitorite, nt klaritromütsiini olemasolul võib CYP2D6 aeglaselt metaboliseerival populatsioonil osutada vajalikuks tolterodiini annust vähendada.

Triasolobensodiasepiinid (nt alprasolaam, midasolaam, triasolaam)

Kui midasolaami manustatakse koos klaritromütsiini tablettidega (500 mg kaks korda ööpäevas) suurenes midasolaami AUC 2,7 korda pärast midasolaami intravenooset manustamist ja 7 korda pärast suukaudset manustamist. Suukaudse midasolaami ja klaritromütsiini koosmanustamist peab vältima. Kui intravenooset midasolaami manustatakse koos klaritromütsiiniga, tuleb patsienti annuse kohandamise võimaldamiseks hoolikalt jälgida. Samu ettevaatusabinõusid tuleb rakendada ka teistele bensodiasepiinidele, mis metaboliseeruvad CYP3A vahendusel, sh triasolaam ja alprasolaam. Bensodiasepiinide korral, mille eliminatsioon ei sõltu CYP3A-st (temasepaam, nitrasepaam, lorasepaam), ei ole kliiniliselt olulised koostoimed klaritromütsiiniga tõenäolised.

Klaritromütsiini ja triasolaami samaaegsel kasutamisel on esinenud turuletulekujärgseid teateid ravimite koostoimetest ja toimetest kesknärvisüsteemile (KNS) (nt somnolentsus ja segasus). Soovitav on patsiente KNS-i farmakoloogiliste toimete suhtes jälgida.

Teised ravimikoostoimed

Aminoglükosiidid

Ettevaatus on vajalik klaritromütsiini samaaegsel manustamisel teiste ototoksiliste preparaatidega, eriti aminoglükosiididega (vt lõik 4.4).

Kolhitsiin

Kolhitsiin on CYP3A ja väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeerivad klaritromütsiin ja teised makroliidid CYP3A-d ja Pgp-id. Klaritromütsiini ja kolhitsiini koosmanustamisel võib Pgp-i ja/või CYP3A inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia kolhitsiini suurenenud ekspositsioonini. Patsiente tuleb kolhitsiini toksilise toime kliiniliste sümptomite suhtes jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Digoksiin

Digoksiin on väljavoolu transporteri P-glükoproteiini (Pgp) substraat. Teadaolevalt inhibeerib klaritromütsiin Pgp-id. Kui klaritromütsiini manustatakse koos digoksiiniga, võib Pgp inhibeerimine klaritromütsiini poolt viia digoksiini ekspositsiooni suurenemiseni. Turuletulekujärgse järelevalve käigus on samuti teatatud suurenenud digoksiini kontsentratsioonidest seerumis samaaegselt klaritromütsiini ja digoksiini saavatel patsientidel. Mõnedel patsientidel on avaldunud digoksiini toksilisuse kliinilised nähud, sh potentsiaalselt surmaga lõppevad arütmiaid. Kui patsiendid saavad korraga digoksiini ja klaritromütsiini, peab hoolikalt jälgima digoksiini kontsentratsioone seerumis.

Zidovudiin

Klaritromütsiini tablettide ja zidovudiini samaaegne suukaudne manustamine HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidele võib põhjustada zidovudiini tasakaalukontsentratsioonide vähenemist. Kuna klaritromütsiin ilmselt takistab samaaegselt manustatud suukaudse zidovudiini imendumist, saab seda koostoimet pea täielikult vältida, jättes klaritromütsiini ja zidovudiini annuste manustamise vahele 4-tunnised intervallid. Siiani ei näi see koostoime ilmnevat pediaatrilistel HIV-infektsiooniga patsientidel, kes võtavad klaritromütsiini suspensiooni koos zidovudiini või dideoksüinosiiniga. Antud koostoime on vähetõenäoline, kui klaritromütsiini manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Fenütoiin ja valproaat

On esinenud spontaanseid või kirjandusallikate teateid koostoimetest CYP3A inhibiitorite, sh klaritromütsiini ja ravimite vahel, mis teadaolevalt ei metaboliseeru CYP3A kaudu (nt fenütoiin ja valproaat). Nende ravimite puhul on soovitatav määrata nende seerumi taset, kui neid manustatakse samaaegselt klaritromütsiiniga. Teatatud on suurenenud kontsentratsioonidest seerumis.

Kahesuunalised farmakokineetilised koostoimed

Atasanaviir

Klaritromütsiin ja atasanaviir on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, ning esineb tõendeid kahesuunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja atasanaviiri (400 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamise tagajärjel suurenes 2-kordselt klaritromütsiini

ekspositsioon ja 14-OH-klaritromütsiini ekspositsioon vähenes 70%, koos atasanaviiri AUC suurenemisega 28%. Klaritromütsiini laia terapeutilise vahemiku tõttu ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annuse kohandamine vajalik. Mõõduka neerufunktsiooniga patsientidel (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) peab klaritromütsiini annust vähendama 50% võrra. Patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens <30 ml/min, peab klaritromütsiini annust vähendama 75% võrra, kasutades sobivat klaritromütsiini ravimvormi. Suuremaid klaritromütsiini annuseid kui 1000 mg ööpäevas ei tohi koos proteaasi inhibiitoritega manustada.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Ettevaatus on vajalik klaritromütsiini samaaegsel manustamisel kaltsiumikanali blokaatoritega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu (sh.verapamiil, amlodipiin, diltiaseem) hüpotensiooni tekke ohu tõttu. Klaritromütsiini ja kaltsiumikanali blokaatorite plasma kontsentratsioon võib suureneeda mõlema koostoimel. Klaritromütsiini ja verapamiili samaaegselt tarvitavatel patsientidel on täheldatud hüpotensiooni, bradüarütmia ja laktatsidoosi teket.

Itrakonasool

Klaritromütsiin ja itrakonasoool on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, mis viib kahe-suunalisele ravimite koostoimele. Klaritromütsiin võib suurendada itrakonasooli taset plasmas, samas kui itrakonasoool võib suurendada klaritromütsiini taset plasmas. Itrakonasooli ja klaritromütsiini samaaegselt võtvaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida tugevnenud või pikenenud farmakoloogilise toime nähtude või sümptomite suhtes.

Sakvinaaviir

Klaritromütsiin ja sakvinaaviir on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, ning esineb tõendeid kahe-suunalisest ravimite koostoimest. Klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) ja sakvinaaviiri (pehmed želatiinkapslid, 1200 mg kolm korda ööpäevas) samaaegne manustamine 12 tervele vabatahtlikule põhjustas vastavalt 177% ja 187% kõrgemad tasakaaluseisundi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) väärtused kui sakvinaaviiri manustamisel üksinda. Klaritromütsiini AUC ja C_{max} väärtused olid ligikaudu 40% kõrgemad kui klaritromütsiini manustamisel üksinda. Kahe ravimi koosmanustamisel piiratud aja jooksul uuritud annustes/ravimvormides ei ole annuse kohandamine vajalik. Vaatlusandmed ravimite koostoimete uuringutest, kus ravimvormina kasutati pehmet želatiinkapslit, ei pruugi olla ülekantavad sakvinaaviiri kasutamisest tulenevatele toimetele, kasutades kõva želatiinkapsli ravimvormi. Vaatlusandmed ainult sakvinaaviiriga teostatud ravimite koostoimete uuringutest ei pruugi olla ülekantavad kõrvaltoimetele, mida on täheldatud sakvinaaviir-/ritonaviirravi korral. Kui sakvinaaviiri manustatakse koos ritonaviiriga, peab arvestama ritonaviiri võimaliku toimega klaritromütsiinile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Klaritromütsiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsete ja kliinilise kogemuse käigus saadud andmete alusel ei saa välistada võimalust kõrvaltoimete tekkeks embrüofetaalsele arengule. Mõned vaatlusuuringud, milles hinnati klaritromütsiini ekspositsiooni raseduse esimesel ja teisel trimestril, näitasid suurenenud raseduse katkemise riski võrreldes antibiootikumide mittekasutamisega või teiste antibiootikumide kasutamisega samal ajavahemikul. Olemasolevate epidemioloogiliste uuringute, milles vaadeldi suurte kaasasündinud väärarengute riski makroliidide (sh klaritromütsiini) kasutamisel raseduse ajal, tulemused on vastuolulised. Seetõttu ei ole kasutamine raseduse ajal soovitatav ilma kasu ja riski hoolika kaalumiseteta.

Imetamine

Klaritromütsiini kasutamise ohutus rinnaga toitmise ajal ei ole tõestatud.

Klaritromütsiin eritub väikeses kogus rinnapiima. Hinnanguliselt saaks ainult rinnapiimaga toidetav imik ligikaudu 1,7% emale kehakaalu järgi määratud klaritromütsiini annusest. Ravi ajal ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringud rottidel ei ole näidanud kahjulikku toimet (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Nende tegevuste puhul tuleb arvestada võimalike kõrvaltoimete tekkega, nagu pearinglus, peapööritus, segasus ja desorienteeritus.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad ja harilikumad klaritromütsiinravi kõrvaltoimed nii täiskasvanutel kui lastel on kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja maitsetundlikkuse muutused. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja on vastavuses makroliidantibiootikumide teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8 alalõik b).

Kliiniliste uuringute jooksul puudusid olulised erinevused seedetrakti nende kõrvaltoimete esinemissageduses sõltumata sellest, kas patsiendirühmas esines mükobakteriaalset infektsiooni või mitte.

b) Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Järgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul klaritromütsiini toimeainet kiiresti vabastavate tablettide, suukaudse suspensiooni graanulite, süstelahuse pulbri, toimeainet aeglustatult vabastavate tablettide ja toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettidega.

Kõrvaltoimed, mille põhjuslikku seost klaritromütsiiniga peeti vähemalt võimalikuks, on esitatud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele, kasutades järgmist konventsiooni:

väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

teadmata (kõrvaltoimed, millest on teatatud turuletulekujärgselt; esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras, kui tõsidust oli võimalik hinnata.

	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Kandidiaas, gastroenteriit ¹ , infektsioon ² , vaginaalne infektsioon	Pseudomembranoosne koliit, erüsiipel,
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, neutropeenia ³ , trombotsüteemia ² , eosinofiilia ³	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon, angiödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isutus, vähenenud söögiisu	
Psühhiaatrilised häired	Insomnia	Ärevus, närvilisus ²	Psühhootiline häire, segasusseisund, depersonalisatsioon,, depressioon, desorienteeritus, hallutsinatsioon, ebatavalised unenäod
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia, peavalu, maitsetundlikkuse muutused	Pearinglus, unisus ⁵ , värinad	Krambid, ageusia, parosmia, anosmia, paresteesia

Kõrva ja labürindi häired		Peapööritus, kuulmiskahjustus, tinnitus	Kurtus
Südame häired		Elektrokardiogrammil QT intervallic pikenedamine ⁶ , palpitatsioonid	<i>Torsade de pointes</i> ⁶ , ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne fibrillatsioon ⁷
Vaskulaarsed häired			Verejooks ⁷
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks ¹	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ⁸ , oksendamise, düspepsia, iiveldus, kõhuvalu	Gastroösofageaalne reflukshaigus ¹ , gastriit, proktalgia ¹ stomatiit, glossiit, kõhupuhitus ³ , kõhukinnisus, suu kuivus, röhitsus, flatulents	Äge pankreatiit, keele värvuse muutus, hammaste värvuse muutus
Maksa ja sapiteede häired	Maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded	Kolestaas ³ , hepatiit ³ ,alaniinaminotransferaasi tõus, aspartaaminotransferaasi tõus, gammaglutamüültransferaasi tõus ³	Maksapuudulikkus ⁹ , hepatotsellulaarne ikterus
Naha ja nahaaluskoe häired	Lööve, hüperhidroos	Pruriitus, urtikaaria, makulopapuloosne lööve ²	Rasked naha kõrvaltoimed (nt äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), Stevensi-Johnsoni sündroom ⁴ , toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁴ , ravimilööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS), akne
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid ² , müalgia ¹	Rabdomüolüüs ^{1,10} , müopaatia
Neerude ja kuseteede häired			Neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Halb enesetunne ³ , püreeksia ² , asteenia, valu rinnus ³ , külmavärinad ³ , väsimus ³	
Uuringud		alkaalse fosfataasi tõus veres ³ , laktaatdehüdrogenaasi tõus veres ³	Rahvusvahelise normaliseeritud suhte tõus ⁷ , protrombiini aja pikenedamine ⁷ , uriini värvuse muutused

1 Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet aeglustatult vabastavate tablettide ravimvormi puhul

2 Kõrvaltoimetest teatati ainult suukaudse suspensiooni graanulite ravimvormi puhul

3 Kõrvaltoimetest teatati ainult toimeainet kiiresti vabastavate tablettide ravimvormi puhul

4, 6, 8, 9 vt lõik a)

5, 7, 10 vt lõik c)

c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mõnede rabdomüolüüsi teadete korral oli klaritromütsiini manustatud koos muude ravimitega, mida on teadaolevalt seostatud rabdomüolüüsiga (nt statiinid, fibraadid, kolhitsiin või allopurinool) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

On turuletulekujärgseid teateid ravimi koostoimetest ja kesknärvisüsteemi (KNS) toimetest (nt unisus ja segasus) klaritromütsiini ja triasolaami samaaegsel kasutamisel. Näidustatud on patsiendi jälgimine KNS farmakoloogiliste toimete tugevnemise suhtes (vt lõik 4.5).

Klaritromütsiini toimeainet aeglustatult vabastavate tablettide puhul on teatatud jääkidest väljaheites, mis esines sageli patsientidel, kellel oli anatoomilisi (sh ileostoom või kolostoom) või funktsionaalseid seedetrakti häireid koos seedetrakti läbimise aja lühenemisega. Paljudes teadetes leiti tablettijääke seoses kõhulahtisusega. On soovitatav, et patsiendid, kes leiavad väljaheitest tablettijääke ja kelle seisund ei ole paranenud, viidaks üle mõnele teisele klaritromütsiini ravimvormile (nt suspensioon) või mõnele muule antibiootikumile.

Erirühmad: kõrvaltoimed immunosupressiooniga patsientidel (vt lõik e)

d) Lapsed

Kliinilised uuringud viidi läbi klaritromütsiini pediaatrilise suspensiooniga 6 kuu kuni 12 aasta vanustel lastel. Seetõttu peavad alla 12-aastased lapsed kasutama klaritromütsiini pediaatrilist suspensiooni. Andmed on ebapiisavad, et soovitada intravenoosse klaritromütsiini annustamiskeemi noorematele kui 18-aastastele patsientidele.

Lastel on kõrvaltoimete oodatav esinemissagedus, tüüp ja raskus samasugused kui täiskasvanutel.

e) Muud erirühmad

Immunosupressiooniga patsiendid

AIDS-iga ja teiste immunosupressiooni vormidega patsientide mükobakteriaalsete infektsioonide ravimisel suurte annuste klaritromütsiiniga pika aja jooksul oli tihti raske eristada kõrvaltoimeid, mis võisid olla tingitud klaritromütsiini manustamisest, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) haiguse tunnustest või samaaegsest haigestumisest.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks täiskasvanud patsientidel, kes said ööpäevaseid koguannuseid 1000 mg ja 2000 mg klaritromütsiini, olid: iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse häired, kõhuvalu, kõhulahtisus, lööve, flatulents, peavalu, kõhukinnisus, kuulmishäired, seerumi glutamaat-oksaloatsetaat transaminaasi (SGOT) ja seerumi glutamaat-püruvaat transaminaasi (SGPT) tõusud. Täiendavad vähese sagedusega kõrvaltoimed olid düspnoe, unetus ja suukuivus. Esinemissagedus oli võrreldav nii 1000 mg kui 2000 mg ravi saanud patsientidel, kuid oli üldiselt ligikaudu 3 kuni 4 korda sagedasem patsientidel, kes said ööpäevaseid klaritromütsiini annuseid 4000 mg.

Nendel immunosupressiooniga patsientidel hinnati laboratoorsete analüüsides tulemusi spetsiaalse testiga, analüüsides neid väärtusi väljaspool tõsise kõrvalekalde taset (st äärmiselt kõrge või madal piir). Nende kriteeriumite alusel esines ligikaudu 2% kuni 3% sellistest patsientidest, kes said ööpäevas 1000 mg või 2000 mg klaritromütsiini, tõsiseid SGOT ja SGPT väärtuste kõrvalekaldeid ning valgevereliblede ja vereliistakute ebanormaalselt madalaid väärtusi. Väiksemal osal patsientidel nendes annustamisrühmades olid tõusnud ka vere ureaalämmastiku tase. Patsientidel, kes said 4000 mg ööpäevas, täheldati kõikide parameetrite, v.a valgevereliblede, ebanormaalseid väärtusi natuke sagedamini.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Teadete alusel võib oodata, et klaritromütsiini suurte annuste sissevõtmisel tekivad seedetrakti sümptomid. Ühel patsiendil, kellel oli anamneesis bipolaarne häire, ilmnisid 8 mg klaritromütsiini sissevõtmisel vaimsed häired, paranoiline käitumine, hüpokaleemia ja hüpokseemia.

Ravi

Üleannustamisega kaasnevaid kõrvaltoimeid tuleb ravida viivitamatult imendumata jäänud ravimite eemaldamisega ja toetavate meetmetega. Nagu teistegi makroliidide puhul ei saa klaritromütsiini seerumi taset hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga märkimisväärselt vähendada.

Üleannustamise korral tuleb lõpetada intravenoosse klaritromütsiini manustamine (süstelahuse pulber) ja kasutusele tuleb võtta kõik õiged toetavad meetmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: makroliidantibootikumid, ATC-kood. J01FA09.

Toimemehhanism

Makroliidid seonduvad pöörduvalt mikroobiraku ribosoomide 50S alaühiku P-seondumiskohaga ja inhibeerivad ribonukleinhapetest (RNAst) sõltuvat valgusünteesi. Nad takistavad transpeptidatsiooniprotsessi (proteiinahela pikenemist) ja/või translokatsiooniprotsessi (aminohapete ülekannet transport-RNAlt messenger-RNAle). Kuna eelneva tõttu jäävad mitmed olulised peptiidid sünteesimata, häirub valgusüntees, mis viib mikroobiraku normaalse elutalitluse seiskumiseni.

Ribosoomide struktuurse erinevuse tõttu on ravimi seondumine eukarüoodi ribosoomidega välistatud, millega ongi ilmselt seletatav makroliidide väga väike toksilisus inimesel.

Klooramfenikool ja linkosamiidid konkureerivad teatud bakterites makroliididega P-seondumiskohaga seondumisel, põhjustades nende ravimite vahelise antagonistliku toime.

Makroliidide primaarne toime on bakteriostaatiline. Siiski sõltub toime ka makroliidi kogusest, bakterite hulgast ning bakteri rakutsüklist hetkel, kui antibiootikumi manustatakse. Sarnaselt teistele makroliididele võib ka klaritromütsiin toimida bakteriitsiidelt. Ravimil on bakteriitsiidne toime *S. pyogenes*'e, *S. pneumoniae* ja *M. catarrhalis*'e suhtes. Olemasolevates erütromütsiiniga tehtud uuringutes on näidatud, et makroliidi efektiivsuse parimaks näitajaks on aeg, mille jooksul antibiootikumi kontsentratsioon püsib kõrgemal minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (MIK).

Bakterite klaritromütsiin-tundlikkuse määramise meetodina kasutatakse standardiseeritud lahendusmeetodit. Mikroorganism loetakse klaritromütsiinile tundlikuks juhul, kui tema MIK on ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, mõõdukalt tundlikuks, kui MIK on ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ ning resistentsiks, kui MIK on ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$. *H. influenzae* loetakse tundlikuks, kui MIC ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$.

Kontroll-mikroorganismiks on selles protseduuris standardiseeritud *S. aureus* ATCC 29213, mille MIK peab olema 0,12 $\mu\text{g/ml}$ kuni 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Mükobakterite ja *H. pylori* tundlikkuse kindlakstegemiseks on erinevaid meetodeid, kuid need ei ole standardiseeritud.

Klaritromütsiini toime soolemikrofloorasse

Klaritromütsiini toimet mikrofloorasse uuriti tervetel vabatahtlikel, kellele manustati 250 mg klaritromütsiini kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul. Märkimisväärsed muutusi stafülokokkide, mikrokokkide, enterokokkide, aeroobsete difteroidide, anaeroobsete kokkide, eubakterite, klostriidide ja *Veillonella* arvukusse ei täheldatud. Streptokokkide, gram-negatiivsete soolebakterite, laktobatsillide, bifidobakterite ja *Bacterioides spp.* kolooniate kasv oli keskmiselt inhibeeritud. Kahel vabatahtlikul täheldati *Candida albicans* arvukuse suurenemist.

Resistentsus makroliidide suhtes

Pneumokokkide resistentsus makroliididele on Euroopas suurenemas, 1996. aastal oli see vahemikus 2,7% kuni 40,6%. Sloveenias oli see 1998 aastal 4,6%. *S. pyogenes*'e resistentsus on valdavalt alla 5%. 1998. aastal Sloveenias oli see ligikaudu 5,8%. Samal aastal oli *S. aureus*'e resistentsus erütromütsiinile 6,9%. *H. influenzae* resistentsus azitromütsiinile ja tõenäoliselt ka klaritromütsiinile on Sloveenias kuni 3,6%. Harva esineb *M. catarrhalis*'e ja *C. diphteriae* resistentsust. Ka mükoplasmad ja *Chlamydia pneumoniae* on väga harva resistentsed. Kuna erütromütsiini ja klaritromütsiini suhtes esineb sageli rist-resistentsust, tähendab see praktikas seda, et seni, kuni ei ole tehtud antibiogrammi, käsitletakse kõiki *in vitro* erütromütsiin-resistentseid baktereid ka kui klaritromütsiin-resistentseid.

Primaarselt resistentsete gram-negatiivsete bakterite, näiteks enterobakterite, pseudomonaste ja *Acinetobacter spp.* resistentsus baseerub tõenäoliselt nende bakterite raku välismembraani suhtelisel impermeaabelsusel selle antibiootikumi suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klaritromütsiin on mao happelises keskkonnas stabiilne. Biosaadavus on ligikaudu 55% suukaudselt manustatud annusest. Toit võib aeglustada ravimi imendumist, kuid ei mõjuta oluliselt klaritromütsiini biosaadavust. Ligikaudu 20% klaritromütsiini metaboliseerub kiiresti ravimile endale sarnase bioloogilise toimega metaboliidiks, 14-hüdroksükларitromütsiiniks. Ravimi kontsentratsioon tervete vabatahtlike vereseerumis oli proportsionaalne suukaudselt manustatud annuse suurusega. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub vähem kui 3 tunni jooksul. Ravimi keskmine kontsentratsioon seerumis pärast 250 mg suuruse üksikannuse manustamist oli 0,62...0,84 µg/ml ja pärast 500 mg manustamist 1,77...1,89 µg/ml. Vastavad 14-hüdroksükларitromütsiini kontsentratsioonide väärtused olid pärast 250 mg suuruse üksikannuse manustamist 0,4...0,7 µg/ml ja 500 mg annuse manustamise järel 0,67...0,8 µg/ml. AUC väärtus (kontsentratsioonikõvera aluse pindala suurus) oli pärast 250 mg ja 500 mg manustamist vastavalt 4 ja 11 µg/ml x h.

Pärast korduvat 250 mg suuruse annuse manustamist kaks korda ööpäevas saabus ravimi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis pärast viienda annuse manustamist; klaritromütsiini maksimaalne kontsentratsioon oli 1 µg/ml ja 14-hüdroksükларitromütsiini vastav näitaja 0,6 µg/ml.

Klaritromütsiini tasakaalukontsentratsiooni maksimaalväärtused lastel olid suspensiooni manustamisel annustes 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 12 tunni järel väärtusega 3...7 µg/ml ning 14-hüdroksükларitromütsiini vastavad näitajad olid 1...2 µg/ml.

Penetratsioon kudedesse

Makroliidid on madala ionisatsiooniasemega ja seega rasvlahustuvad, mis võimaldab neil kergesti tungida organismi kudedesse ja kehavedelikesse. Klaritromütsiini kontsentratsioon kudedes võrdub ligikaudu 10-kordse ravimi kontsentratsiooniga seerumis. Ravimi kontsentratsioon on eriti kõrge kopsudes (8,8 mg/kg), mandlites (6,7 mg/kg), nina limaskestas, nahas, süljes, alveolaarrakkudes, rögas ja keskkõrvas. Klaritromütsiini jaotusruumala oli pärast 250 mg ja/või 500 mg suuruse üksikannuse manustamist tervetele vabatahtlikele 226...266 l ja/või 2,5 l/kg. 14-hüdroksükларitromütsiini jaotusruumala oli 304...309 l. Plasmavalkudega seondub klaritromütsiin vähe, seondumine on pöörduv.

Metabolism ja eritumine

Klaritromütsiin metaboliseerub maksas. Teada on vähemalt 7 erinevat metaboliiti. Olulisim neist on 14-hüdroksükларitromütsiin. Klaritromütsiin eritub uriiniga muutumatul või metaboliseerunud kujul, vähemal määral (4%) eritub ka roojaga. Ligikaudu 20% 250 mg suurusest annusest ja 30% 500 mg suurusest annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. 10...15% manustatud annusest eritub uriiniga 14-hüdroksükларitromütsiini kujul.

Klaritromütsiini poolväärtusaeg on annuse 250 mg/12 tundi korral 3...4 tundi ja annuse 500 mg/12 tundi korral 5...7 tundi.

Patsiendi vanuse mõju ravimi farmakokineetikale

Lapsed ja imikud: Olemasolevate uuringute andmetel on klaritromütsiini farmakokineetika annuse 7,5

mg/kg kaks korda ööpäevas kasutamisel sarnane ravimi farmakokineetikale täiskasvanuil.

Eakal patsiendil ei ole annuse kohandamine vajalik, väljaarvatud raske neerupuudulikkuse korral.

Haiguste mõju farmakokineetikale: 200 mg klaritromütsiini manustamisel raske neerupuudulikkusega patsiendile olid ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis ja AUC väärtus võrreldes tervete vabatahtlikega suuremad, samuti oli neil patsientidel klaritromütsiini eritumine organismist vähenenud. Klaritromütsiini eritumine oli raske neerukahjustusega patsientidel võrreldes tervete täiskasvanutega vähenenud 26,5...3,3%. Eeltoodud tulemused näitavad ilmekalt vajadust raske neerupuudulikkuse korral vähendada ravimi annuseid või pikendada manustamisintervalle.

Klaritromütsiini püsiseisundi kontsentratsioon ei erine maksakahjustusega patsientidel ravimi kontsentratsioonist tervetel isikutel, kuid metaboliit 14-hüdroksükclaritromütsiini kontsentratsioon on väiksem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes tulemuste põhjal on klaritromütsiin vähetoksiline ravim.

DL₅₀ väärtus on suukaudsel manustamisel 1,5 kuni > 5 g/kg ja parenteraalse manustamise korral 0,7 kuni > 5 g/kg. Korduval väga suurtes annustes manustamisel ilmses klaritromütsiinil hepatotoksiline ja nefrotoksiline toime ning seedetrakti kahjustav toime.

Fertiilsus, reproduktiivsus ja teratogeensus

Rottidega läbi viidud uuringud, kus kasutati kuni 500 mg/kg suukaudseid ööpäevaseid annuseid (suurim annus, mis on seotud väljendunud neerutoksilisusega), ei näidanud klaritromütsiiniga seotud kahjulikke toimeid isaloomade fertiilsusele. See annus vastab inimese ekvivalentsele annusele (*human equivalent dose*, HED), mis on ligikaudu 5 korda suurem inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest mg/m² alusel 60 kg kaaluva inimese puhul.

Fertiilsus- ja reproduktiivsuuringud emaste rottidega on näidanud, et ööpäevane annus 150 mg/kg (suurim testitud annus) ei põhjustanud kahjulikke toimeid jooksuaja tsüklile, fertiilsusele, viljastumisele ning järglaste arvule ja elujõulisusele. Suukaudse teratogeensusuuringud rottidel (Wistar ja Sprague-Dawley rotid), küülikutel (New Zealand White) ja makaakidel ei näidanud klaritromütsiinist tingitud teratogeensusuuringute suurimate testitud annuste puhul, mis olid vastavatel liikidel kuni 1,5, 2,4 ja 1,5 korda suuremad inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest mg/m² alusel. Kuid sarnane uuring Sprague-Dawley rottidega näitas kardiovaskulaarsete häirete väikest (6%) esinemissagedust, mis tundus olevat tingitud geneetiliste muutuste spontaansetest avaldumisest. Kaks hiirte uuringut näitasid suulaelõhe varieeruvat esinemissagedust (3...30%) inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest (mg/m² alusel 60 kg kaaluva inimese puhul) ligikaudu 5 korda suurema annuse puhul. Embrüo kaotust täheldati ahvidel, kuid üksnes annusetasemete puhul, mis olid emasloomadele selgelt toksilised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Fromilid 250 ja 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Eelželatiniseeritud tärklis

Kaaliumpolakriliin

Talk

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Talk
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Propüleenglükool
Kollane raudoksiid (E172)

Fromilid 125 mg/5 ml suukaudse suspensiooni graanulid

Karbomeer
Povidoon
Hüpromelloosftalaat
Talk
Riitsinusõli
Ksantaankummi
Banaani lõhna-ja maitseaine
Sidrunhape
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Titaandioksiid (E171)
Sahharoos
Kaaliumsorbaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Õhukese polümeerikattega tabletid: 5 aastat.

Suukaudse suspensiooni graanulid: 2 aastat.

Valmissuspensioon säilib 14 päeva, kui hoida temperatuuril kuni 25°C ja valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Õhukese polümeerikattega tabletid:

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Suukaudse suspensiooni graanulid:

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (alumiiniumfoolium, PVC/PVDC foolium): 14 õhukese polümeerikattega 250 mg tabletti karbis.

Blisterpakend (alumiiniumfoolium, PVC/PVDC foolium): 14 õhukese polümeerikattega 500 mg tabletti karbis.

Plastkorgiga (HDPE) suletud merevaikkollane klaaspudel (tüüp III) karbis. Pudelis on graanulid 60 ml suukaudse suspensiooni (125 mg/5 ml) valmistamiseks. Pakendis on kaasas suusüstal suukaudse suspensiooni manustamiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi käsitlemiseks

Suspensiooni valmistamine

Raputage pudelit, et ravim tuleks pudeli põhja ja seinte küljest lahti. Suspensiooni valmistamiseks tuleb graanulitele lisada kahes jaos 42 ml puhastatud või keedetud ja jahutatud vett ning loksutada. Saadav suspensiooni kogus peab ulatuma pudelil märgitud mõõtjooneni.

Hoiduge jõulisest ja/või pikaajalisest loksutamisest, see võib purustada graanulid, mille sisu on kibeda maitsega.

Täpsemad juhised suspensiooni valmistamise kohta on kirjas pakendi infolehes.

Raputage pudelit enne iga järgmist kasutuskorda, et ravim seguneks korralikult.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Fromilid 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 253999

Fromilid 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 254099

Fromilid 125 mg/5 ml suukaudse suspensiooni graanulid: 362001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Fromilid 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 09.04.1999/15.09.2014

Fromilid 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 09.04.1999/15.09.2014

Fromilid 125 mg/5 ml suukaudse suspensiooni graanulid: 19.10.2001/19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2021