

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fromilid uno, 500 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet modifitseeritult vabastav tablett sisaldab 500 mg klaritromütsiini.

INN. *Clarithromycinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

- laktoos: 213,75 mg tabletis
- naatrium: 12,85 mg tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

Toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid on pruunikaskollased kaksikkumerad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud "U".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klaritromütsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid: tonsillofarüngiit, sinusiit, kroonilise bronhiidi ägenemine, pneumoonia, naha- ja pehmete kudede infektsioon (*erüsiipel, impetiigo, sekundaarne püoderma*).

Fromilid Uno on näidustatud täiskasvanutele ja lastele alates 12-eluaastast.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed peaksid tavaliselt manustama ühe 500 mg tableti iga 24 tunni järel. Raskemate infektsioonide korral manustatakse iga 24 tunni järel kaks 500 mg tabletti.

Ravi kestab tavaliselt 6 kuni 14 päeva.

Lapsed

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

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 vabastavad kõvakapsleid ei saa kasutada selles patsientide rühmas (vt. lõik 4.3)

Manustamisviis

Tablette ei tohi purustada. Tabletid tuleb sisse võtta söögi ajal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus klaritromütsiini, makroliidantibiootikumide 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.

Kuna 500 mg toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettide annust ei saa vähendada on see vastunäidustatud patsientidele kelle kreatiniini kliirens jääb alla 30 ml/min. Teisi ravimvorme võib nende patsientide rühmas kasutada.

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 tasakaaluhäirega (hüpokaleemiaga 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 pseudomembranoossest 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 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 (statiinid): Klaritromütsiini samaaegne kasutamine lovastatiini või simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Teiste statiinide kasutamise korral tuleb klaritromütsiini määramisel olla ettevaatlik. Statiine ja klaritromütsiini samaaegselt võtvatel patsientidel on esinenud rabdomüolüüsi. Patsiente tuleb jälgida müopaatia märkide ja sümptomite suhtes. Klaritromütsiini määramisel koos statiinidega tuleb olla ettevaatlik. Olukorras, kus samaaegset klaritromütsiini ja statiinide kasutamist ei saa vältida, on soovitatav määrata statiine väikseimas võimalikus annuses. Kaaluda võib sellise statiini kasutamist, mis ei sõltu CYP3A metabolismist (nt fluvastatiin)

Suukaudsed hüpopglükeemilised ained/Insuliin: Klaritromütsiini kasutamine koos suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete (nagu sulfonüüluuread) ja/või insuliiniga võib põhjustada olulist hüpopglükeemiat. Soovitatav 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.

Ravimi kasutamine ei ole soovitatav ka porfüüriat põdevatel patsientidel.

Fromilid uno sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Fromilid uno sisaldab naatriumi.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Enam kui ühe Fromilid uno tableti manustamisel on sisalduva naatriumi kogus 25,7 mg, mis on võrdne 1,28%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

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 samaaegselt 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 põhjustanud 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 rabdomüolüüsist. Kui ravi klaritromütsiiniga ei saa vältida, tuleb ravi simvastatiini või lovastatiiniga ravikuuri ajaks peatada.

Klaritromütsiini määramisel koos statiinidega tuleb olla ettevaatlik. Olukorras, kus samaaegset klaritromütsiini ja statiinide kasutamist ei saa vältida, on soovitatav määrata statiine väikseimas võimalikus annuses. Kaaluda võib sellise statiini kasutamist, mis ei sõltu CYP3A metabolismist (nt fluvastatiin). Patsiente tuleb jälgida müopaatia märkide 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 uveidi 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-OH-klaritromütsiini 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 klaritromütsiinile; 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 CICR on 30 kuni 60 ml/min, tuleb klaritromütsiini annust vähendada 50%. Patsientidel, kellel CICR <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 pikendamiseks 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 märkimisväärse 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 fenütoiin, 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.

Klaritromütsiini ja disopüramiidi samaaegsel manustamisel on turustamise järgselt teatatud hüpotlükeemiast. Seetõttu tuleb klaritromütsiini ja disopüramiidi koosmanustamisel jälgida veresuhkru taset.

Suukaudsed hüpotlükeemilised ravimid/insuliin

Teatud hüpotlükeemiliste ravimite puhul nagu nategliniid ja repagliniid, võib klaritromütsiini CYP3A inhibeeriv toime põhjustada koos kasutamisel hüpotlükeemiat. Soovitav on hoolikas veresuhkru jälgimine.

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 fosfodiesteriini inhibiitorid metaboliseeritakse vähemalt osaliselt CYP3A vahendusel ja klaritromütsiini samaaegne manustamine võib CYP3A inhibeerida. Klaritromütsiini manustamine koos sildenafili, tadalafiliga või vardenafiiliga võib tõenäoliselt põhjustada fosfodiesteriini inhibiitori suurenenud ekspositsiooni. Sildenafil, tadalafil ja vardenafiili 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

teofüllüini 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). Soovitatav on patsiente KNS-i farmakoloogiliste toimete suhtes jälgida.

Teised ravimi koostoimed

Aminoglükosiidid

Klaritromütsiini manustamisel samaaegselt koos teiste ototoksiliste ravimitega, eriti aminoglükosiididega, tuleb olla ettevaatlik (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 ilmnevad pediaatrilistel HIV-infektsiooniga patsientidel, kes võtavad klaritromütsiini suspensiooni koos zidovudiini või dideoksüinosiini. Antud koostoime on vähetõenäoline, kui klaritromütsiini manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Fenütoin ja valproaat

On esinenud spontaanseid või kirjandusallikate teateid koostoimetest CYP3A inhibiitorite, sh klaritromütsiini ja ravimite vahel, mis teadaolevalt ei metaboliseeru CYP3A kaudu (nt fenütoin 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 (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) peab klaritromütsiini annust vähendama 50% võrra. Patsientidel, kellel on kreatiini 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.

Kaltsiumkanali blokaatorid

Klaritromütsiini ja CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate kaltsiumkanali blokaatorite (nt verapamiil, amlodipiin, diltiaseem) koosmanustamisel tuleb hüpotensiooni tekkeriski tõttu olla ettevaatlik. Koostoime tõttu võivad suurenedada klaritromütsiini ja kaltsiumkanali blokaatorite plasma kontsentratsioonid. Samaaegselt klaritromütsiini ja verapamiili kasutanud patsientidel on teatatud hüpotensiooni, bradüarütmia ja laktoatsidoosi tekkest.

Itrakonasool

Klaritromütsiin ja itrakonasool on mõlemad CYP3A substraadid ja inhibiitorid, mis viib kahesuunalisele ravimite koostoimele. Klaritromütsiin võib suurendada itrakonasooli taset plasmas, samas kui itrakonasool 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 kahesuunalisest 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, kus 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 ohutus imetamise ajal ei ole kindlaks tehtud.

Klaritromütsiin eritub väikeses koguses rinnapiima. Hinnanguliselt saaks ainult rinnapiimaga toidetav imik ligikaudu 1,7% emale kehakaalu järgi määratud klaritromütsiini annusest. Ravimi kasutamise ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed klaritromütsiini toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiendid kes juhivad autot või käsitlevad masinaid peavad arvestama võimalike kõrvaltoimete tekkega, nagu peapööritus, segasus ja desorienteeritus.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusprofili 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 , trombotsütemia ² , eosinofiilia ³	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon, angioödem
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 intervallil pikenemine 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 , oksendamine, 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		Lihasspasmid ² , müalgia ¹	Rabdomüolüüs ^{1,10} ,

ja sidekoe kahjustused			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 pikenemine 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 statiinide, fibraatide, kolhitsiini või allopurinooliga) (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 annustamisskeemi 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 analüüside 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 uurealämmastiku 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 müügiloo 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: makroliidid, ATC-kood: J01FA09.

Toimemehhanism

Makroliidantibootikum klaritromütsiin on erütromütsiini poolsünteetiline derivaat. Makroliidid seonduvad mikroobiraku ribosoomide 50S alaühiku P-seondumiskohaga ja inhibeerivad selle kaudu valgusünteesi. Selle tagajärjel häirub bakteri rakuseina normaalne funktsioneerimine. Ribosoomide suure ehitusliku erinevuse tõttu inimorganismi rakkudes on ravimi seondumine inimorganismi ribosoomidega välistatud. See on ka tõenäoliselt seletus, miks makroliidid on inimestele vähetoksilised.

Klooramfenikool ja linkosamiidid konkureerivad makroliididega seondumisel teatud bakterite ribosoomi P-seondumiskohaga, mistõttu nende ravimite omavaheline toime on antagonistlik.

Antibakteriaalne toime esineb lisaks klaritromütsiinile endale ka tema metaboliidil, 14-hüdroksüklaritromütsiinil. *Haemophilus influenzae*-vastane toime on metaboliidil kaks korda tugevam kui klaritromütsiini enda toime.

Makroliidide toime on eelkõige bakteriostaatiline. Siiski sõltub toime ka makroliidi kogusest, bakterite

arvust ning bakteri rakutsüklist antibiootikumi manustamise hetkel. Sarnaselt teistele makroliididele võib ka klaritromütsiin toimida bakteritsiidiselt. Ta toimib bakteritsiidiselt *Streptococcus pyogenes*'e, *Streptococcus pneumoniae* ja *Moraxella catarrhalis*'e suhtes. Tänapäevaste uuringute alusel on makroliid seda efektiivsem, mida pikem on aeg, kui antibiootikumi kontsentratsioon püsib kõrgemal minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (*MIC*).

Bakterite klaritromütsiintundlikkuse määramiseks kasutatakse standardiseeritud lahjendusmeetodit (NCCLS). Mikroorganism loetakse klaritromütsiinile tundlikuks siis, kui *MIC* on $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ning resistentseks, kui *MIC* on $\geq 8 \mu\text{g/ml}$. Streptokokkidel (sh *Streptococcus pneumoniae*) puhul loetakse tundlikkuspiiriks *MIC* väärtust $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ ning resistentsuse piiriks *MIC* väärtust $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* on loetakse klaritromütsiintundlikuks, kui *MIC* väärtus on $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ ja resistentseks, kui *MIC* väärtus on $\geq 32 \mu\text{g/ml}$.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klaritromütsiini imendumine toimeainet modifitseeritult vabastavatest tablettidest toimub aeglaselt, kuid imenduv kogus on sama, mis sama annuse puhul kiiretoimelisest ravimvormist imenduv kogus. Maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on pikem, samuti on maksimaalne kontsentratsioon ise mõnevõrra väiksem. Pärast maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks kulunud aega (t_{max}) on mõlema klaritromütsiini ravimvormi farmakokineetilised omadused samasugused. Püsiseisundi tingimused kujunevad välja 3-päevase raviga. Kui patsient manustab toimeainet modifitseeritult vabastavaid tablette tühja kõhuga, on ravimi biosaadavus 30% võrra väiksem kui täis kõhuga manustamisel. Seetõttu tuleb neid ravimeid manustada söögi ajal.

Jaotumine

Klaritromütsiini kontsentratsioon kudedes on umbes 10 korda suurem kui ravimi kontsentratsioon vereseerumis. Eriti kõrge on kontsentratsioon kopsudes (8,8 mg/kg), mandlites (1,6 mg/kg), nina limaskestas, nahas, süljes, alveolaarrakkudes, rögas ja keskkõrvas. Klaritromütsiin seondub plasmavalkudega vaid vähesel määral ning see seondumine on pöörduv.

Biotransformatsioon

Klaritromütsiin metaboliseerub maksas. Teada on vähemalt 7 erinevat klaritromütsiini metaboliiti. Olulisim neist on 14-hüdroksükларitromütsiin.

Eritumine

Nii pika- kui kiiretoimelise ravimvormi kasutamisel on klaritromütsiini poolväärtusaeg sama. Umbes 40% klaritromütsiinist elimineerub uriiniga ja 30% väljaheitega.

Muud erirümad

Eakad patsiendid: Uuringute andmetel ei ole eakatel patsientidel annuste kohandamine vajalik, kui tegemist ei ole raske neerupuudulikkuse juhuga.

Haiguste mõju farmakokineetikale: 200 mg klaritromütsiini manustamisel raske neerupuudulikkusega patsiendile olid ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis ja *AUC* väärtus suuremad kui tervetel vabatahtlikel. Samuti toimus nendel patsientidel klaritromütsiini eritumine organismist tervetega võrreldes aeglasemalt. Eeltoodud tulemused näitavad, et raske neerupuudulikkuse korral on vajalik ravimi annuste vähendamine või manustamisintervallide pikendamine. Seetõttu ei sobi toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid neile patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on alla 0,5 ml/s (30 ml/min). Nendele patsientidele tuleb määrata toimeainet koheselt vabastavaid klaritromütsiini tablette ning annuseid vastavalt vajadusele kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akute toksilisuse uuringute põhjal oli klaritromütsiin kasteloomadele vähetoksiline ravim.

LD_{50} väärtus suukaudsel manustamisel oli 1,5...> 5,0 g/kg ja parenteraalse manustamise korral 0,7...> 5,0 g/kg. Väga suurte annuste korduval manustamisel ilmnes 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 isasloomade 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 reproduktiivsusuuringud 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 annusetasemetel, mis olid emasloomadele selgelt toksilised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumalginaat
Naatriumkaltsiumalginaat
Laktoosmonohüdraat
Povidoon
Polüsorbaat 80
Kolloidne veevaba räni
Magneesiumstearaat
Talk

Tableti kate:

Talk
Hüpromelloos
Kollane raudkoksiid-värvaine (E172)
Titaandioksiid (E171)
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumfooliumist ja PVC/PVDC-fooliumist blisterpakend: 5, 7, 10 või 14 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti ühes pakendis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

456804

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.12.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2021