

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lekoklar 250 mg filmsko obložene tablete
Lekoklar 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 250 mg filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg klaritromicina.
Ena 500 mg filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg klaritromicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

250 mg tableta je oker rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z oznako »250« na eni strani.

500 mg tableta je oker rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z oznako »500« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lekoklar filmsko obložene tablete je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, za zdravljenje naslednjih akutnih in kroničnih bakterijskih okužb, ki jih povzročijo bakterije, občutljive na klaritromicin:

- **okužbe zgornjega dela dihal**
streptokokni tonzilofaringitis, akutno vnetje srednjega ušesa, akutni sinusitis
- **okužbe spodnjega dela dihal**
akutni bakterijski bronhitis, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, doma pridobljena pljučnica (tudi atipična pljučnica)
- **okužbe kože in podkožja**
- **okužbe z mikobakterijami**
kompleks *M. avium* (MAC), *M. kansasii*, *M. marinum* in *M. leprae*

- **odstranitev *Helicobacter pylori***
pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku ali želodcu (vedno v ustrezni kombinaciji z antibakterijskimi terapevtskimi režimi in ustreznim zdravilom za zdravljenje razjede za odstranitev *Helicobacter pylori* in pri bolnikih z razjedami, povezanimi s *Helicobacter pylori* (glejte poglavje 4.2)

Pri izbiri protimikrobnega zdravila je vedno treba upoštevati podatke o lokalni občutljivosti mikroorganizmov in uradna lokalna priporočila glede zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek klaritromicina je odvisen od tega, kako huda je okužba; določi ga zdravnik.

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Običajno odmerjanje zdravila je 250 do 500 mg dvakrat na dan, 6 do 14 dni. V kliničnih raziskavah so ugotovili, da je učinkovito tudi krajše zdravljenje (5 ali 6 dni) akutnega bronhitisa in akutnega vnetja srednjega ušesa.

Dnevni odmerek za bolnike z aidsom, okužene z MAC, je 1 do 2 g.

Največji dnevni odmerek za odrasle je 2 g.

Priporočena shema odmerjanja za odrasle:

bolezen	odmerek (na 12 ur)	trajanje zdravljenja (dnevi)
tonzilofaringitis	250 mg	10
akutni sinusitis	500 mg	14
akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa in/ali doma pridobljena pljučnica		
• <i>S. pneumoniae</i>	250 mg	7–14
• <i>M. catarrhalis</i>	250 mg	7–14
• <i>H. influenzae</i>	500 mg	7–14
• <i>H. parainfluenzae</i>	500 mg	7–14
• <i>M. pneumoniae</i>	250 mg	7–14
okužbe kože in podkožja	250 mg	7–14
eliminacija <i>H. pylori</i> (v kombinaciji)	250–500 mg (največ 500 mg na 8 ur)	14
profilaksa okužb MAC	500 mg	
zdravljenje okužb MAC (v kombinaciji)	500–1.000 mg	če je odziv na zdravljenje, traja zdravljenje vse življenje

Pediatrična populacija

Zdravilo Lekoklar ni primerno za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let. Klinična preskušanja, v katerih so uporabili klaritromicin suspenzijo za otroke, so bila izvedena pri otrocih, starih od 6 mesecev do 12 let. Zato je treba pri otrocih, mlajših od 12 let,

uporabiti klaritromicin suspenzijo za otroke (zrnca za peroralno suspenzijo). Ni dovolj podatkov o uporabi intravenske oblike klaritromicina, da bi priporočili režim odmerjanja pri bolnikih starih manj kot 18 let.

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih

Odmerka pri starejših bolnikih, razen v primeru hude ledvične okvare, ni treba spreminjati.

Odstranitev *Helicobacter pylori* pri odraslih

Pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku ali želodcu zaradi okužbe s *H. pylori* se lahko med trajanjem odstranitvene terapije klaritromicin uporablja v odmerku 500 mg dvakrat dnevno v kombinaciji z amoksicilinom 1000 mg dvakrat dnevno in omeprazolom 20 mg dvakrat dnevno.

Prilagoditev odmerka pri jetrni in/ali ledvični okvari

Bolnikom z blago do zmerno hudo jetrno okvaro odmerka zdravila ni treba zmanjšati, če je delovanje ledvic normalno.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistkom kreatinina pod 30 ml/min oz. 0,5 ml/s) je treba odmerek klaritromicina razpoloviti, t.j. na 250 mg enkrat na dan, ali 250 mg dvakrat na dan pri hujših okužbah, ne glede na to, ali imajo jetrno okvaro ali ne. Zdravljenje pri teh bolnikih ne sme biti daljše od 14 dni.

Ker 500 mg filmsko obloženih tablet ni mogoče deliti, se uporabljajo 250 mg filmsko obložene tablete.

Trajanje zdravljenja

Dolžina zdravljenja s klaritromicinom je odvisna od bolnikovega kliničnega stanja in jo določi zdravnik.

Zdravljenje traja običajno 6 do 14 dni.

Način jemanja

Tablete se ne sme prelomiti, pogoltniti jih morate cele z nekaj tekočine. Hrana ne vpliva na obseg absorpcije klaritromicina, lahko pa jo upočasni.

4.3 Kontraindikacije

Klaritromicin je kontraindiciran pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na makrolidne antibiotike ali katero koli pomožno snov zdravila.

Ker 500 mg filmsko obloženih tablet ni mogoče deliti, so kontraindicirane pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 0,5 ml/s (30 ml/min). Pri tej populaciji pa se lahko uporabijo 250 mg filmsko obložene tablete.

Kontraindicirana je sočasna uporaba klaritromicina in katerekoli od naslednjih učinkovin: astemizola, cisaprida, pimozida ali terfenadina. Povzroči lahko namreč podaljšanje intervala QT in srčne aritmije, vključno z ventrikularno tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5).

Kontraindicirana je sočasna uporaba s tikagrelorom ali s ranolazinom.

Kontraindicirana je sočasna uporaba klaritromicina in ergotamina ali dihidroergotamina, saj lahko povzroči ergotizem.

Klaritromicina se ne sme predpisovati bolnikom z anamnezo podaljšanega intervala QT (kongenitalno ali dokumentirano pridobljeno podaljšanje QT) ali ventrikularne srčne aritmije, vključno s *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Klaritromicina se ne sme uporabljati sočasno z zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini), ki se obsežno presnavljajo s CYP3A4 (lovastatin ali simvastatin), zaradi povečanega tveganja za pojav miopatije, vključno z rhabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).

Klaritromicina se ne sme uporabljati pri bolnikih s hipokaliemijo (zaradi tveganja podaljšanja intervala QT).

Klaritromicina se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki imajo obenem tudi okvaro ledvic.

Kot velja za druge močne zaviralce CYP3A4, se klaritromicina ne sme uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo kolhicin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik ne sme predpisati klaritromicina nosečnicam, ne da bi skrbno pretehtal koristi zdravljenja v primerjavi s tveganji, posebno v prvih treh mesecih nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Previdnost je priporočena pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.2).

Klaritromicin se izloča predvsem preko jeter, zato je treba ta antibiotik pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter uporabljati previdno. Previdnost je potrebna tudi, kadar se klaritromicin predpisuje bolnikom z zmerno do hudo okvaro ledvic.

Poročali so o primerih smrtne jetrne odpovedi (glejte poglavje 4.8). Nekateri od teh bolnikov so verjetno imeli že obstoječo bolezen jeter ali verjetno jemljejo druga hepatotoksična zdravila. Bolnikom je treba svetovati, da prekinejo zdravljenje in se posvetujejo z zdravnikom, če opazijo znake in simptome jetrne bolezni, kot so anoreksija, zlatenica, temen urin, pruritus ali občutljiv trebuh.

Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno z makrolidi, so poročali o psevdomembranskem kolitisu, ki je lahko glede na stopnjo resnosti blag do življenje ogrožajoč. Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno s klaritromicinom, so poročali o driski, povezani z bakterijo *Clostridium difficile* (CDAD). Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje s protibakterijskimi zdravili spremeni normalno floro kolona, kar ima lahko za posledico razrast *C. difficile*.

Pri vseh bolnikih, pri katerih se po uporabi antibiotikov pojavi driska, je treba pomisliti na možnost pojava CDAD. Potrebna je natančna anamneza, saj so o pojavu CDAD poročali tudi več kot dva meseca po jemanju protimikrobnih zdravil. Zato je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja s klaritromicinom, ne glede na indikacijo, zaradi katere je bil predpisan. Opraviti je treba mikrobiološke preiskave in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. Izogibati se je treba uporabi zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

V obdobju trženja so pri sočasni uporabi klaritromicina in kolhicina poročali o toksičnosti kolhicina, predvsem pri starejših bolnikih. Nekateri takšni primeri so se pojavili pri bolnikih z ledvično insuficienco. Pri nekaterih od teh bolnikov so poročali tudi o smrti (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba klaritromicina in kolhicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je priporočena tudi pri sočasni uporabi klaritromicina in triazolobenzodiazepinov, kot sta triazolam in midazolam (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je priporočena, kadar se klaritromicin uporablja v kombinaciji z drugimi ototoksičnimi zdravili, zlasti aminoglikozidi. Med zdravljenjem in po njem je treba pri bolniku nadzorovati vestibularno in slušno funkcijo.

Srčno-žilni dogodki

Pri zdravljenju z makrolidi, vključno s klaritromicinom, so opazili podaljšanje repolarizacije srca in intervala QT, ki sta povezana s tveganjem za pojav srčnih aritmij in torsades de pointes (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s proaritmičnimi stanji je treba klaritromicin uporabljati previdno, saj lahko pri njih obstaja povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij (vključno s torsades de pointes).

Med te bolnike sodijo:

- bolniki s koronarno boleznijo srca, hudim srčnim popuščanjem, motnjami prevodnosti ali klinično relevantno bradikardijo
 - bolniki z motnjo elektrolitov kot npr. hipomagneziemija. Klaritromicin ne smemo dajati bolnikom s hipokaliemijo (glejte poglavje 4.3)
 - bolniki, ki sočasno jemljejo druga zdravila, ki so povezana s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavje 4.5)
 - bolniki, ki se sočasno zdravijo z astemizolom, cisapridom, pimozidom in terfendinom.
- Sočasna uporaba klaritromicina s temi zdravili je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)
- klaritromicina se ne sme uporabljati pri bolnikih s kongenitalnim ali dokumentiranim, pridobljenim podaljšanjem intervala QT ali ventrikularno aritmijo v anamnezi (glejte poglavje 4.3).

V epidemioloških študijah, v katerih so preučevali tveganje neželenih srčno-žilnih izidov z makrolidi, so se pokazali različni rezultati. V nekaterih opazovalnih študijah so ugotovili redko kratkoročno tveganje aritmije, miokardnega infarkta in umrljivosti v povezavi z makrolidi, vključno s klaritromicinom. Pri predpisovanju klaritromicina je treba ob koristih zdravljenja upoštevati tudi te ugotovitve.

Pljučnica: Glede na vse večjo odpornost *Streptococcus pneumoniae* na makrolide je pomembno, da se, kadar predpisujemo klaritromicin za zdravljenje pljučnice, pridobljene

v domačem okolju, izvede test občutljivosti. Pri pljučnici, dobljeni v bolnišničnem okolju, se mora klaritromicin uporabljati v kombinaciji z ustreznimi dodatnimi antibiotiki.

Blage do zmerne okužbe kože in mehkih tkiv: Te okužbe najpogosteje povzročata patogena *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pyogenes*, ki sta lahko oba odporna na makrolide. Zato je pomembno, da se izvede test občutljivosti. V primerih, ko ne moremo uporabiti beta-laktamskih antibiotikov (npr. pri alergijah), so lahko zdravilo prvega izbora drugi antibiotiki, na primer klindamicin. Zaenkrat velja, da so makrolidi pomembni le pri nekaterih okužbah kože in mehkih tkiv, na primer okužbah, ki jih povzroča *Corynebacterium minutissimum*, aknah vulgaris in erizipelu ter v primerih, ko za zdravljenje ni mogoče uporabiti penicilina.

V primeru resnih akutnih preobčutljivostnih reakcij, kot so anafilaksa, hudi akutni kožni neželeni učinki (npr. akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza in z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)), je treba zdravljenje s klaritromicinom takoj prekiniti in nujno uvesti ustrezno zdravljenje.

Klaritromicin je treba uporabljati previdno, kadar ga bolnik jemlje sočasno z zdravili, ki inducirajo encime citokroma CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini): Sočasna uporaba klaritromicina z lovastatinom ali s simvastatinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri predpisovanju klaritromicina z drugimi statini je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki so prejeli klaritromicin in statine, so poročali o rabdomiolizi. Bolnike je treba skrbno nadzorovati za pojav znakov in simptomov miopatije. V primeru, ko se sočasni uporabi klaritromicina in statinov ne moremo izogniti, je priporočeno predpisati najnižji registriran odmerek statina. Razmisli se lahko o uporabi statina, katerega presnova ni odvisna od CYP3A (npr. fluvastatin) (glejte 4.5).

Peroralni antidiabetiki/inzulini: Sočasna uporaba klaritromicina in peroralnih hipoglikemikov (kot so sulfoniluree) in/ali inzulina lahko povzroči izrazito hipoglikemijo. Priporoča se skrbno nadziranje ravni glukoze (glejte 4.5).

Peroralni antikoagulantni: Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo klaritromicin in varfarin, obstaja tveganje za resno hemoragijo in znatno podaljšanje protombinskega časa in zvišanje internacionalnega normaliziranega razmerja (International Normalized Ratio (INR)) (glejte poglavje 4.5). Med sočasnim zdravljenjem s klaritromicinom in peroralnimi antikoagulantni je treba pogosteje nadzirati INR in protrombinski čas.

Uporaba protimikrobnih zdravil, kakršno je klaritromicin, za zdravljenje okužbe s *H. pylori*, lahko vpliva na rezistenco mikroorganizmov.

Dolgoročna uporaba klaritromicina lahko, tako kot pri drugih antibiotikih, povzroči kolonizacijo s povečanim številom neobčutljivih bakterij in glivic. Če pride do superinfekcije, je treba začeti z ustreznim zdravljenjem.

Zavedati se je treba tudi možnosti pojava navzkrižne odpornosti med klaritromicinom in drugimi makrolidnimi zdravili kot tudi linkomicinom in klindamicinom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uporaba naslednjih zdravil je strogo kontraindicirana zaradi možnosti pojava hudih neželenih učinkov zaradi medsebojnega delovanja zdravil:

Cisaprid, pimozid, astemizol in terfenadin

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali klaritromicin in cisaprid, so poročali o povečanih plazemskih koncentracijah cisaprada. To lahko povzroči podaljšanje intervala QT in srčne aritmije, vključno z ventrikularno tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo in *torsades de pointes*. Podobne učinke so opazili pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s klaritromicinom in pimozidom (glejte poglavje 4.3).

Izkušnje kažejo, da makrolidi spremenijo presnovo terfenadina, kar povzroči zvišanje koncentracij terfenadina. To je bilo občasno povezano s srčnimi aritmijami, kot so podaljšanje intervala QT, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.3). V eni študiji na 14 zdravih prostovoljcih je sočasno zdravljenje s klaritromicinom in terfenadinom povzročilo dva- do trikratno zvišanje serumskih ravni kislega presnovka terfenadina in podaljšanje intervala QT, kar pa ni povzročilo nobenih klinično opaznih učinkov. Podobne učinke so opazili pri sočasni uporabi klaritromicina z astemizolom in drugimi makrolidi.

Ergotamin/dihidroergotamin

Poročila iz obdobja trženja kažejo, da je sočasna uporaba klaritromicina z ergotaminom ali dihidroergotaminom povezana z akutnim ergotizmom, ki se kaže z vazospazmom ter ishemijsko okončin in drugih tkiv, vključno z osrednjim živčevjem. Sočasna uporaba klaritromicina in teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini)

Sočasna uporaba klaritromicina z lovastatinom ali s simvastatinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se ti statini obsežno presnavljajo s CYP3A4 in sočasno zdravljenje s klaritromicinom poveča njihovo koncentracijo v plazmi, kar poveča tveganje za pojav miopatije, vključno z rhabdomiolizo. O rhabdomiolizi so poročali pri bolnikih, ki so jemali klaritromicin sočasno s temi statini. Če se zdravljenju s klaritromicinom ni mogoče izogniti, je treba zdravljenje z lovastatinom ali s simvastatinom v tem obdobju prekiniti.

Pri predpisovanju klaritromicina s statini je potrebna previdnost. V primerih, ko se sočasni uporabi klaritromicina in statinov ni možno izogniti, se priporoča predpisovanje najnižjega registriranega odmerka statina. Lahko se razmisli o možnosti uporabe statina, katerega presnova ni odvisna od CYP3A (npr. fluvastatina). Bolnike je treba spremljati za znake in simptome miopatije.

Vpliv drugih zdravil na klaritromicin

Zdravila, ki inducirajo CYP3A (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka), lahko inducirajo presnovo klaritromicina. To ima lahko za posledico pojav koncentracij klaritromicina, ki so nižje od terapevtskih, in posledično zmanjšanje njegovega učinka. Poleg tega bi bilo treba nadzirati plazemske koncentracije induktorja CYP3A, ki so lahko povišane zaradi zaviranja CYP3A, ki ga povzroča klaritromicin (glejte tudi ustrezne informacije o zdravilu v zvezi z uporabo zaviralcev CYP3A4). Sočasna uporaba rifabutina in klaritromicina je povzročila zvišanje koncentracije rifabutina in znižanje serumskih koncentracij klaritromicina ter s tem povezano povečano tveganje za pojav uveitisa.

Za zdravila navedena v nadaljevanju je znano ali pa se domneva, da vplivajo na koncentracije klaritromicina v obtoku, zaradi česar je potrebno prilagoditi odmerek klaritromicina ali razmisliti o alternativnem načinu zdravljenja.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin in rifapentin

Močni induktorji presnove sistema citokroma P450, kot so efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin in rifapentin, lahko pospešijo presnovo klaritromicina in s tem znižajo plazemske koncentracije klaritromicina, zvečajo pa plazemske koncentracije klaritromicinovega presnovka 14-hidroksiklaritromicina, ki je prav tako mikrobiološko aktiven. Ker se mikrobiološko delovanje klaritromicina in presnovka 14-hidroksiklaritromicina razlikuje za različne bakterije, je lahko predvideni terapevtski učinek med sočasnim jemanjem klaritromicina in induktorjev encima citokroma oslavljen.

Etravirin

Etravirin je zmanjšal izpostavljenost klaritromicinu, kljub temu so bile koncentracije njegovega aktivnega presnovka 14-hidroksiklaritromicina povečane. Ker ima 14-hidroksiklaritromicin zmanjšano delovanje proti kompleksu *Mycobacterium avium* (MAC), je lahko njegova celotna aktivnost proti temu patogenu spremenjena. Pri zdravljenju okužbe z MAC je potrebno premisliti o uporabi nadomestnih zdravil za klaritromicin.

Flukonazol

Sočasna uporaba flukonazola v odmerku 200 mg na dan in klaritromicina v odmerku 500 mg dvakrat na dan je pri 21 zdravih prostovoljcih povzročila povečanje srednjih vrednosti minimalnih koncentracij klaritromicina v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min}) za 33 %, površine pod krivuljo (AUC) pa za 18 %. Sočasna uporaba flukonazola ni pomembno vplivala na koncentracije aktivnega presnovka 14-hidroksiklaritromicina v stanju dinamičnega ravnovesja. Prilagajanje odmerka klaritromicina ni potrebno.

Ritonavir

Farmakokinetična študija je pokazala, da je sočasna uporaba ritonavirja v odmerku 200 mg vsakih 8 ur in klaritromicina v odmerku 500 mg vsakih 12 ur povzročila izrazito inhibicijo presnove klaritromicina. Najvišje plazemske koncentracije klaritromicina (C_{max}) so se ob sočasni uporabi ritonavirja zvišale za 31 %, C_{min} so se zvišale za 182 %, AUC pa se je zvišala za 77 %. Opazili so skoraj popolno inhibicijo tvorbe presnovka

14-hidroksiklaritromicina. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic zaradi širokega terapevtskega okna za klaritromicin odmerka ni treba zmanjšati. Pri bolnikih z okvaro ledvic pa je treba razmisliti o prilagajanju odmerka, kot sledi: pri bolnikih z očistkom kreatinina med 0,5 do 1 ml/s (30 do 60 ml/min) je treba odmerek klaritromicina zmanjšati za 50 %. Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 0,5 ml/s (30 ml/min) je treba odmerek klaritromicina zmanjšati za 75 %. Odmerkov klaritromicina, ki presegajo 1 g/dan, se ne sme uporabljati sočasno z ritonavirjem.

O podobnem prilagajanju odmerkov je treba razmisliti tudi pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, kadar se ritonavir uporablja kot farmakokinetični ojačevalec z drugimi zaviralci proteaze HIV, vključno z atazanavirjem in sakvinavirjem (glejte v nadaljevanju, Obojestranske interakcije).

Vpliv klaritromicina na druga zdravila

Interakcije s CYP3A

Sočasna uporaba klaritromicina, za katerega je znano, da zavira CYP3A, in zdravila, ki se presnavlja primarno preko CYP3A, je lahko povezana z dvigom koncentracije zdravila, ki bi lahko zvečale ali podaljšale tako terapevtske kot neželene učinke sočasno uporabljenega zdravila. Klaritromicin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi znanimi substrati encima CYP3A, še zlasti, če ima substrat CYP3A ozko terapevtsko okno (npr. karbamazepin) in/ali se substrat obsežno presnavlja preko tega encima.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo tudi klaritromicin, velja razmisliti o prilagajanju odmerka in, kadar je mogoče, skrbno spremljati serumske koncentracije zdravil, ki se primarno presnavljajo preko CYP3A.

Za naslednja zdravila ali skupine zdravil je znano ali se domneva, da se presnavljajo preko istih CYP3A izoencimov: alprazolam, astemizol, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, ciklosporin, dizopiramid, ergot alkaloidi, lovastatin, metilprednizolon, midazolam, omeprazol, peroralni antikoagulanti (npr. varfarin, glejte 4.4), atipični antipsihotiki (npr. kvetiapin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam in vinblastin. Zdravila, ki povzročajo interakcije preko podobnega mehanizma, ki vključuje druge izoencime v sistemu citokroma P450, so fenitoin, teofilin in valproat.

Antiaritmiki

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih *torsades de pointes* pri bolnikih, ki so klaritromicin uporabljali sočasno s kinidinom ali dizopiramidom. Pri sočasni uporabi teh zdravil je treba z izvajanjem EKG preiskav ugotavljati morebitno podaljšanje intervala QT. Med zdravljenjem s klaritromicinom je treba nadzirati tudi serumske koncentracije kinidina in dizopiramida.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri sočasni uporabi klaritromicina in dizopiramida poročali o hipoglikemiji. Zato je pri sočasni uporabi klaritromicina in dizopiramida treba spremljati koncentracije glukoze v krvi.

Peroralni antidiabetiki/inzulin

Pri sočasni uporabi določenih peroralni hipoglikemikov, kot sta nateglinid in repaglinid, lahko klaritromicin zavira delovanje CYP3A in povzroči hipoglikemijo. Priporoča se skrbno spremljanje glukoze v krvi.

Omeprazol

Zdravim odraslim preiskovancem so dajali klaritromicin (500 mg vsakih 8 ur) v kombinaciji z omeprazolom (40 mg na dan). Plazemske koncentracije omeprazola v stanju dinamičnega ravnovesja so se ob sočasni uporabi klaritromicina zvišale (C_{max} , AUC_{0-24} , in $t_{1/2}$ so se zvišali za 30 %, 89 % oziroma 34 %). Srednja 24-urna vrednost želodčnega pH je bila 5,2 v primerih, ko je bil omeprazol uporabljen samostojno, in 5,7 ko je bil uporabljen v kombinaciji s klaritromicinom.

Sildenafil, tadalafil in vardenafil

Vsak od teh zaviralcev fosfodiesteraze se presnavlja, vsaj deloma, s CYP3A, in ob sočasno uporabljenemu klaritromicinu lahko pride do inhibicije CYP3A. Sočasna uporaba klaritromicina s sildenafilom, tadalafilom ali vardenafilom bi zelo verjetno povzročila povečano izpostavljenost zaviralcu fosfodiesteraze. Kadar ta zdravila uporabljamo sočasno s klaritromicinom, je zato treba razmisliti o zmanjšanju odmerkov sildenafil, tadalafila in vardenafila.

Teofilin, karbamazepin

Rezultati kliničnih študij kažejo, da je prišlo do zmernega, vendar statistično pomembnega ($p \leq 0,05$) zvišanja koncentracij teofilina ali karbamazepina v obtoku, kadar je bilo katero od teh zdravil uporabljeno sočasno s klaritromicinom. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka.

Tolterodin

Primarna pot presnove tolterodina je preko 2D6 izoencima citokroma P450 (CYP2D6). Vendar pa se v delu populacije brez CYP2D6 presnova odvija preko CYP3A, zato lahko pride pri tej podskupini bolnikov zaradi inhibicije CYP3A do znatno višjih serumskih koncentracij tolterodina. Pri bolnikih s počasno presnovo preko CYP2D6 bo morda potrebno zmanjšanje odmerka tolterodina, kadar se le-ta uporablja sočasno z zaviralci CYP3A, kakršen je klaritromicin.

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Ob sočasni uporabi midazolama s klaritromicin tabletami (500 mg dvakrat na dan) se je AUC midazolama po intravenski uporabi midazolama povečala za 2,7-krat, po peroralni uporabi pa za 7-krat. Sočasni uporabi peroralnega midazolama in klaritromicina se je zato treba izogibati. Pri sočasni intravenski uporabi midazolama in klaritromicina je treba bolnika skrbno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerek. Enaki previdnostni ukrepi veljajo tudi v primeru uporabe drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo preko CYP3A, vključno s triazolamom in alprazolamom. Pri uporabi benzodiazepinov, katerih izločanje

ni odvisno od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je klinično pomembna interakcija s klaritromicinom malo verjetna.

V obdobju trženja zdravila so pri sočasni uporabi klaritromicina in triazolama poročali o njunem medsebojnem delovanju in učinkih na osrednje živčevje (npr. somnolenci in zmedenosti). Zato je priporočljivo spremljanje bolnikov, ki prejemajo kombinirano terapijo, za pojav okrepljenih farmakoloških učinkov na osrednje živčevje.

DRUGE INTERAKCIJE

Aminoglikozidi

Pri sočasni uporabi klaritromicina z drugimi ototoksičnimi zdravili, še posebej z aminoglikozidi, je potrebna previdnost. Glejte 4.4.

Kolhicin

Kolhicin je substrat za CYP3A in za efluksni prenašalec P-glikoprotein (Pgp). Klaritromicin in drugi makrolidi zavirajo CYP3A in Pgp. Pri sočasni uporabi klaritromicina in kolhicina lahko inhibicija CYP3A in/ali Pgp zaradi klaritromicina vodi do povečane izpostavljenosti kolhicinu (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Digoksin

Digoksin velja za substrat za efluksni prenašalec, P-glikoprotein (Pgp). Klaritromicin dokazano zavira Pgp. Pri sočasni uporabi klaritromicina in digoksina lahko inhibicija Pgp zaradi klaritromicina vodi do povečane izpostavljenosti digoksinu. V obdobju trženja zdravila so pri sočasni uporabi klaritromicina in digoksina poročali o zvišanih serumskih koncentracijah digoksina. Nekateri bolniki so kazali klinične znake, povezane s toksičnostjo digoksina, vključno s potencialno usodnimi aritmijami. Med sočasnim zdravljenjem z digoksinom in klaritromicinom je treba skrbno nadzorovati serumske koncentracije digoksina.

Zidovudin

Sočasno peroralno dajanje tablet klaritromicina in zidovudina odraslim bolnikom, okuženim s HIV, lahko povzroči zmanjšanje koncentracije zidovudina v stanju dinamičnega ravnovesja. Ker kaže, da klaritromicin vpliva na absorpcijo sočasno uporabljene peroralne oblike zidovudina, se lahko tej interakciji v veliki meri izognemo, če dajemo odmerke klaritromicina in zidovudina v 4-urnih časovnih razmakih. Pri otrocih, okuženih s HIV, ki jemljejo klaritromicin v obliki suspenzije v kombinaciji z zidovudinom ali dideksinozinom, o takih reakcijah ne poročajo. Ta interakcija je tudi malo verjetna, če dajemo klaritromicin intravensko.

Fenitoin in valproat

Obstajajo spontana in objavljena poročila o interakcijah zaviralcev CYP3A, vključno s klaritromicinom, z zdravili, za katera se predvideva, da se ne presnavljajo s CYP3A (npr. fenitoin in valproat). Priporočljivo je določiti serumske koncentracije teh zdravil, kadar se uporabljajo v kombinaciji s klaritromicinom. Poročali so o zvišanih serumskih koncentracijah.

Obojestranske interakcije

Atazanavir

Tako klaritromicin kot atazanavir sta substrata in zaviralca CYP3A in obstajajo dokazi o njunem medsebojnem delovanju, ki poteka v obe smeri. Sočasna uporaba klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) in atazanavirja (400 mg enkrat na dan) je povzročila 2-kratno povečanje izpostavljenosti klaritromicinu in 70-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti aktivnemu presnovku 14-hidroksiklaritromicinu ter 28-odstotno povečanje AUC atazanavirja. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic zaradi širokega terapevtskega okna klaritromicina odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina od 0,5 do 1 ml/s (od 30 do 60 ml/min)), je treba odmerek klaritromicina zmanjšati za 50 %. Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 0,5 ml/s (30 ml/min) je treba odmerek klaritromicina zmanjšati za 75 % in uporabiti primerno farmacevtsko obliko zdravila. Odmerkov klaritromicina, ki presegajo 1000 mg na dan, se ne sme uporabljati sočasno z zaviralci proteaze.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

Pri sočasni uporabi klaritromicina in zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. verapamil, amlodipin, diltiazem), svetujemo previdnost, zaradi tveganja za pojav hipotenzije. Plazemska koncentracija klaritromicina in zaviralcev kalcijevih kanalčkov se lahko zaradi medsebojnega delovanja poveča. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali klaritromicin in verapamil, so opazili pojav hipotenzije, bradikardije in laktacidoze.

Itrakonazol

Tako klaritromicin kot itrakonazol sta substrata in zaviralca CYP3A, kar ima za posledico obojestranske interakcije. Klaritromicin lahko zviša plazemske koncentracije itrakonazola, itrakonazol pa lahko zviša plazemske koncentracije klaritromicina. Bolnike, ki sočasno uporabljajo itrakonazol in klaritromicin, je treba skrbno nadzorovati in preverjati prisotnost znakov in simptomov zvečanega ali podaljšanega farmakološkega delovanja obeh zdravil.

Sakvinavir

Tako klaritromicin kot sakvinavir sta substrata in zaviralca CYP3A, obstajajo pa tudi dokazi o obojestranskih interakcijah. Sočasno dajanje klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) in sakvinavirja (mehke želatinaste kapsule, 1200 mg trikrat na dan) 12 zdravim prostovoljcem je povečalo vrednosti AUC in C_{max} sakvinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja za 177 % oziroma 187 % v primerjavi z vrednostmi, zabeleženimi pri dajanju sakvinavirja samega. Vrednosti AUC in C_{max} klaritromicina so bile približno za 40 % višje kot vrednosti, opažene pri uporabi klaritromicina samega. Če se obe zdravili uporabljata sočasno le omejeno časovno obdobje v preučevanih odmerkih/farmacevtskih oblikah, prilagajanje odmerka ni potrebno. Opažanja študij medsebojnega delovanja zdravil, v katerih so uporabili mehke želatinaste kapsule, ne odražajo nujno tudi učinkov, ki so jih opazili pri uporabi trdih želatinastih kapsul sakvinavirja. Opažanja študij medsebojnega delovanja zdravil, v katerih so uporabili sakvinavir samostojno, ne odražajo nujno tudi učinkov, ki so jih opazili pri kombinirani uporabi sakvinavirja/ritonavirja. Kadar se sakvinavir uporabi sočasno z ritonavirjem, je treba upoštevati možnost vpliva ritonavirja na klaritromicin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost uporabe klaritromicina med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Na podlagi spremenljivih rezultatov, pridobljenih iz študij na miših, podganah, kuncih in opicah, možnosti neželenih učinkov na embriofetalni razvoj ni mogoče izključiti. Zato uporaba klaritromicina med nosečnostjo ni priporočena brez presoje koristi zdravljenja v primerjavi s tveganji.

Dojenje

Varnost uporabe klaritromicina med dojenjem ni bila ugotovljena. Klaritromicin se pri človeku izloča v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatkov o vplivu klaritromicina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni. Pred vožnjo ali upravljanjem s stroji mora bolnik upoštevati možnost pojava omotice, vrtoglavice, zmedenosti in izgube orientacije, ki se lahko pojavijo zdravljenjem.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki se pojavijo v povezavi z zdravljenjem s klaritromicinom tako pri odraslih kot otrocih so bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje in spremembe okušanja. Ti neželeni učinki so navadno blagi in so v skladu z znanim varnostnim profilom makrolidnih antibiotikov (glejte razdelek b poglavja 4.8).

V kliničnih preskušanjih niso opazili pomembne razlike v pogostnosti teh gastrointestinalnih neželenih učinkov med populacijo bolnikov, ki so že imeli mikobakterijske okužbe, in tistimi, ki takih okužb niso imeli.

b. Tabelarični povzetek neželenih učinkov

V naslednji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in na podlagi izkušenj iz obdobja trženja z uporabo klaritromicin tablet s takojšnjim sproščanjem, zrnca za peroralno suspenzijo, praška za raztopino za injiciranje, tablet s podaljšanim sproščanjem in tablet s prilagojenim sproščanjem.

Neželeni učinki, ki so vsaj malo povezani s klaritromicinom, so razvrščeni po organskih sistemih, pogostnost pojavljanja je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in neznana pogostnost (neželeni učinki, ki temeljijo na izkušnjah, dobljenih v obdobju trženja; pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). V okviru vsake

skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti, kadar je slednjo mogoče določiti.

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			Celulitis ¹ , kandidoza, gastroenteritis ² , okužba ³ , vaginalna okužba	Pseudomembranski kolitis, erizipel
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			Levkopenija, nevtropenija ⁴ , trombocitemija ³ , eozinofilija ⁴	Agranulocitoza, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema ⁵			Anafilaktoidna reakcija ¹ , preobčutljivost	Anafilaktična reakcija, angioedem
Presnovne in prehranske motnje			Anoreksija, zmanjšan apetit	
Psihiatrične motnje		Nespečnost	Anksioznost, živčnost ³ , kričanje ³	Psihotične motnje, stanje zmedenosti, depersonalizacija, depresija, dezorientacija, halucinacije, nenormalne sanje
Bolezni živčevja		Disgevizija, glavobol, sprememba okusa	Izguba zavesti ¹ , diskinezija ¹ , omotičnost, somnolenca ⁶ , tremor	Konvulzije, agevizija, parozmija, anozmija, parestezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vertigo, poslabšanje sluha, tinitus	Naglušnost
Srčne bolezni			Srčni zastoj ¹ , atrijska fibrilacija ¹ , podaljšan QT interval (sprememba v elektrokardiogramu) ⁷ ,	<i>Torsades de pointes</i> ⁷ , ventrikularna tahikardija ⁷ ventrikularna fibrilacija

			ekstrasistole ¹ , palpitacije	
Žilne bolezni		Vazodilatacija ¹		Hemoragija ⁸
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			Astma ¹ , epistaksa ² , pljučna embolija ¹	
Bolezni prebavil		Driska ⁹ , bruhanje, dispepsija, navzea, bolečine v trebuhu	Ezofagitis ¹ , gastroezofagealna refluksna bolezen ² , gastritis, proktalgija ² , stomatitis, glositis, napihnenost trebuha ⁴ , zaprtje, suha usta, eruktacija, flatulenca	Akutni pankreatitis, spremenjena barva jezika, razbarvanost zob
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		Nenormalni rezultati testov jetrne funkcije	Holestaza ⁴ , hepatitis ⁴ , zvišane vrednosti alanin aminotransferaze, zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze, zvišane vrednosti gama-glutamil transferaze ⁴	Odpoved delovanja jeter ¹⁰ , hepatocelularna zlatenica
Bolezni kože in podkožja		Izpuščaj, hiperhidroza	Bulozni dermatitis ¹ , pruritus, urtikarija, makulo-papularni izpuščaj ³	Stevens-Johnsonov sindrom ⁵ , toksična epidermalna nekroliza ⁵ , z zdravilom povezani izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), akutna generalizirana eksantematозна pustuloza (AGEP), akne
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			Mišični spazmi ³ , mišično-kostna okorelost ¹ , mialgija ²	Rabdomioliza ^{2,11} , miopatija
Bolezni sečil			Zvišan kreatinin v krvi ¹ , povečana koncentracija sečnine v krvi ¹	Odpoved delovanja ledvic, intersticijski nephritis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Flebitis na mestu injiciranja ¹	Bolečina na mestu injiciranja ¹ , vnetje na mestu injiciranja ¹	Slabo počutje ⁴ , pireksija ³ , astenija, bolečine v prsnem košu ⁴ , mrazenje ⁴ , utrujenost ⁴	
Preiskave			Nenormalno razmerje med albumini in globulini ¹ , zvišana alkalna fosfataza v krvi ⁴ , zvišanje laktat dehidrogenaze ⁴	Zvišanje internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) ⁸ , podaljšan protrombinski čas ⁸ , nenormalna barva urina

¹ Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri prašku za raztopino za injiciranje

² Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri tabletah s podaljšanim sproščanjem

³ Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri zrncih za peroralno suspenzijo

⁴ Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri tabletah s takojšnjim sproščanjem

^{5, 7, 9, 10} Glejte poglavje a)

^{6, 8, 11} Glejte poglavje c)

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Flebitis na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, bolečina na mestu vboda v žilo in vnetje mesta injiciranja so neželeni učinki, značilni za intravensko farmacevtsko obliko klaritromicina.

V nekaterih poročilih o rabdomiolizi je bil klaritromicin uporabljen sočasno s statini, fibrati, kolhicinom ali alopurinolom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

V obdobju trženja zdravila so pri sočasni uporabi klaritromicina in triazolama poročali o medsebojnem delovanju in učinkih na osrednje živčevje (npr. somnolenci in zmedenosti). Zato je priporočljivo spremljanje bolnikov glede pojava okrepljenih farmakoloških učinkov na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.5).

Poročali so o redkih primerih pojava tablet klaritromicina s podaljšanim sproščanjem v blatu, do česar je prišlo predvsem pri bolnikih z anatomskimi (vključno z ileostomijo ali kolostomijo) ali funkcionalnimi gastrointestinalnimi motnjami in skrajšanim časom prehoda skozi prebavni trakt. V več primerih so o ostankih tablet v blatu poročali v povezavi z drisko. Priporočljivo je, da bolniki, ki v svojem blatu opazijo ostanek tablete in katerih stanje se ne izboljšuje, preidejo na drugo farmacevtsko obliko klaritromicina (npr. suspenzijo) ali drug antibiotik.

Posebne populacije: neželeni učinki pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje e)

d. Pediatrična populacija

Klinična preskušanja, v katerih so uporabili klaritromicin suspenzijo za otroke, so bila izvedena pri otrocih, starih od 6 mesecev do 12 let. Zato je treba pri otrocih, mlajših od 12 let, uporabiti klaritromicin suspenzijo za otroke. Na voljo je premalo podatkov, da bi lahko priporočili režim odmerjanja za uporabo intravenske oblike klaritromicina pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih reakcij pri otrocih enake kot pri odraslih.

e. Druge posebne populacije

Bolniki z oslabljenim imunskim sistemom

Pri bolnikih z AIDS-om in drugih bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, ki dlje časa prejemajo visoke odmerke klaritromicina za zdravljenje mikobakterijskih okužb, je pogosto težko razločiti, kateri neželeni učinki so povezani z uporabo klaritromicina in kateri so znaki primerne okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali dodatne bolezni.

Pri odraslih so bolniki, ki so prejeli celokupne dnevne odmerke 1.000 mg in 2.000 mg klaritromicina, najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: navzea, bruhanje, spremembe okušanja, bolečine v trebuhu, driska, izpuščaj, flatulenca, glavobol, zaprtje, motnje sluha, zvišane serumske vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) in alanin aminotransferaze (ALT). Poročali so tudi o dispneji, nespečnosti in suhih ustih, vendar so bili ti dogodki nizke pogostnosti. Incidenca je bila pri bolnikih, ki so prejeli odmerke 1.000 mg in 2.000 mg primerljiva, pri tistih, ki so prejeli klaritromicin v skupnih dnevni odmerkih 4.000 mg, pa je bila okrog 3 do 4-krat višja.

Pri teh bolnikih so bile ocene laboratorijskih vrednosti narejene z analizo ustreznih vrednosti izven resnih nenormalnih ravni (npr. ekstremno visokih ali nizkih mejnih vrednosti) za specifični test. Na podlagi teh kriterijev je imelo okrog 2 do 3 odstotke bolnikov, ki so prejeli 1.000 mg ali 2.000 mg klaritromicina dnevno, resno povišane vrednosti AST in ALT ter izrazito nizko število levkocitov in trombocitov. Majhen odstotek bolnikov iz teh dveh odmernih skupin je imel tudi zvišane ravni dušika sečnine v krvi (BUN – blood urea nitrogen). Pri bolnikih, ki so prejeli 4.000 mg klaritromicina na dan, so opazili nekoliko večjo incidenco nenormalnih vrednosti vseh parametrov, razen levkocitov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročila kažejo, da je mogoče po zaužitju velike količine klaritromicina pričakovati pojav gastrointestinalnih simptomov. En bolnik, z bipolarno motnjo v anamnezi, je zaužil osem gramov klaritromicina, kar je povzročilo spremembe mentalnega statusa, paranoidno vedenje, hipokaliemijo in hipoksemijo.

Neželene učinke, ki spremljajo prekomerno odmerjanje, je treba zdraviti z ukrepi za takojšnje odstranjevanje neabsorbirane učinkovine iz telesa ter uvesti podporne ukrepe. Tako kot pri drugih makrolidih tudi pri klaritromicinu ni pričakovati, da bi hemodializa ali peritonealna dializa znatno vplivali na serumske koncentracije.

V primeru prevelikega intravenskega odmerjanja klaritromicina (praška za raztopino za injiciranje) je potrebno prekiniti zdravljenje in uvesti vse druge primerne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Makrolidi, linkozamidi in streptogramini, makrolidni antibiotiki

ATC-oznaka: J01FA09

Način delovanja

Klaritromicin je polsintetični derivat eritromicina. Protibakterijski učinek dosega z vezavo na 50s ribosomsko podenoto občutljivih bakterij in s tem zavira sintezo beljakovin.

Klaritromicin učinkuje na veliko aerobnih in anaerobnih po Gramu pozitivnih in negativnih mikroorganizmov. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) klaritromicina so na splošno dvakrat nižje od MIK eritromicina.

Tudi presnovek 14-hidroksiklaritromicin ima klinično pomemben protimikrobni učinek. MIK presnovka so enake ali dvakrat večje od MIK osnovne molekule, razen za *H. influenzae*, kjer je 14-hidroksi presnovek dvakrat bolj aktiven kot osnovna molekula.

Mehanizmi odpornosti

Mehanizmi odpornosti proti makrolidnim antibiotikom vključujejo spremembo ciljnega mesta antibiotika ali temeljijo na modifikaciji in/ali aktivnem izločanju antibiotika.

Razvoj odpornosti lahko poteka preko kromosomov ali plazmidov, lahko je induciran ali obstaja konstitutivno. Bakterije, odporne na makrolide, sintetizirajo encime, ki povzročijo metiliranje rezidualnega adenina pri ribosomski RNK in posledično zaviranje vezave antibiotika na ribosom. Organizmi, odporni proti makrolidom, so pogosto navzkrižno odporni proti linkozamidom in streptograminu B na osnovi metilacije ribosomskega vezavnega mesta. Klaritromicin spada tudi med močne induktorje tega encima. Poleg tega makrolidi delujejo bakteriostatsko, saj zavirajo peptidiltransferazo ribosomov.

Popolna navzkrižna odpornost obstaja med klaritromicinom, eritromicinom in azitromicinom. Stafilokoki, odporni proti meticilinu, in *Streptococcus pneumoniae*, odporni proti penicilinu, so odporni proti makrolidom, kot je klaritromicin.

Mejne vrednosti

S strani EUCAST, 1.4 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) priporočene MIK mejne vrednosti za klaritromicin znašajo:

- *Staphylococcus* spp.: $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ občutljivi, $> 2 \mu\text{g/ml}$ odporni,
- *Streptococcus A,B,C,G*, tudi *S.pneumoniae*: $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ občutljivi, $> 0,5 \mu\text{g/ml}$, odporni,
- *H.influenzae*: $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ občutljivi, $> 32 \mu\text{g/ml}$ odporni,
- *M.catarrhalis*: $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ občutljivi, $> 0,5 \mu\text{g/ml}$ odporni.

MIK vrednost za divji tip izolata pri odstranitvi *H. pylori* je $< 0,25 \text{ mg/l}$.

Občutljivost

Pogostost pojava pridobljene odpornosti se lahko krajevno in časovno spreminja. Informacije z lokalnega območja o odpornosti so zaželeno predvsem pri zdravljenju težkih okužb. Če je na lokalnem območju pogostost odpornosti tolikšna, da je koristnost zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, po potrebi poiščite nasvet strokovnjaka.

Običajno občutljive vrste (odpornost < 10% v vseh državah članicah EU)

po Gramu pozitivni aerobi

streptokoki skupine A
streptokoki skupine B
streptokoki skupin C, F, G

po Gramu negativni aerobi

Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Legionella spp.

anaerobi

Bacteroides spp.
Peptococcus/Peptostreptococcus spp.
Clostridium spp. (razen *C. difficile*)
Fusobacterium spp.

drugi mikroorganizmi

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia trachomatis
*Chlamydophila pneumoniae**

Vrste, pri katerih utegne pridobljena odpornost biti problem (odpornost ≥ 10% v vsaj eni državi članici EU)

po Gramu pozitivni aerobi

Staphylococcus aureus
.....občutljiv na meticilin
*Streptococcus pneumoniae**

po Gramu negativni aerobi

Haemophilus influenzae
Helicobacter pylori

Naravno odporni organizmi

po Gramu pozitivni aerobi

Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus
.....odporen proti meticilinu ali eritromicinu

drugi mikroorganizmi

Mycobacterium tuberculosis

*za komentar glede odpornosti glejte razdelek »Mehanizmi odpornosti«

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Klaritromicin je v navzočnosti želodčne kisline stabilen in se hitro in dobro absorbira iz prebavnega trakta – predvsem v jejunumu – vendar je presnova prvega prehoda obsežna po peroralnem zaužitju. Absolutna biološka uporabnost 250-gramske tablete klaritromicina je približno 50 %. Hrana ne vpliva na obseg njegove absorpcije, lahko pa jo upočasni. Tablete, ki vsebujejo klaritromicin, lahko zato zaužijemo ne glede na hrano. Približno 20 % klaritromicina se takoj presnovi v 14-hidroksiklaritromicin, ki ima podoben biološki učinek kot klaritromicin.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so klaritromicin jemali peroralno po jedi, so bile plazemske koncentracije največje čez 2 do 3 ure in znašale po zaužitju 250 mg dvakrat na dan 1 do 2 mikrograma/ml oziroma 3 do 4 mikrograma/ml po zaužitju 500 mg dvakrat na dan. Največja plazemska koncentracija aktivnega presnovka 14-hidroksiklaritromicina znaša po zaužitju 250-miligramskega odmerka dvakrat na dan 0,6 mikrograma/ml. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 2 dneh od pričetka jemanja odmerka.

Porazdelitev

Klaritromicin zelo dobro prehaja v telesne tekočine in tkiva s pričakovanim volumnom porazdelitve od 200 do 400 l. Na splošno so njegove koncentracije v tkivih približno desetkrat večje kot v serumu. Njegove koncentracije so velike v tkivih mandljev, pljuč in tekočini iz srednjega ušesa. Klaritromicin prodira tudi v želodčno sluznico. Na plazemske beljakovine se veže približno 80 % klaritromicina.

Biotransformacija

Klaritromicin se hitro in obsežno presnavlja predvsem v jetrih s pomočjo citokroma P-450. Znani so trije presnovki: N-demetilklaritromicin, dekladinosilklaritromicin in 14-hidroksiklaritromicin.

Farmakokinetika klaritromicina je nelinearna zaradi zasičenosti presnove v jetrih pri visokih odmerkih.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja se je povečala z 2-4 ur po odmerku 250 mg klaritromicina dvakrat dnevno na 5 ur po odmerku 500 mg klaritromicina dvakrat dnevno. Razpolovna doba presnovka 14-hidroksiklaritromicina je 5 do 6 ur po odmerku 250 mg klaritromicina dvakrat dnevno.

Po peroralni uporabi radioaktivnega klaritromicina je bilo v blatu 70–80 % radioaktivnosti. Od 20 do 30 % se ga izloči nespremenjenega z urinom. Ta delež se poveča, ko povečamo odmerke. Ledvična okvara poveča plazemske koncentracije klaritromicina, če ne zmanjšamo odmerka.

Skupen plazemski očistek je ocenjen na približno 700 ml/min z ledvičnim očistkom približno 170 ml/min.

Posebne populacije

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic: pri okvarjenem delovanju ledvic narastejo plazemske koncentracije klaritromicina in aktivnih presnovkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V štiritedenskih toksikoloških raziskavah pri živalih so ugotovili, da je toksičnost klaritromicina neposredno povezana z velikostjo odmerka in dolžino zdravljenja. Pri vseh vrstah živalih so opazili prvi znak toksičnosti v jetrih. Prve lezije v njih so opazili po 14 dnevih uporabe pri psih in opicah. Podrobnosti o sistemskih toksičnih koncentracijah niso znane, toksični odmerki pa so bili večji od odmerkov, priporočenih za zdravljenje pri ljudeh. Pri podganah, ki so prejemale odmerek 150 mg/kg/dan, so opazili kardiovaskularne malformacije.

Mutagenega učinka klaritromicina pri seriji raziskav *in vitro* in *in vivo* niso odkrili.

V raziskavah plodnosti in v reprodukcijskih raziskavah pri podganah niso ugotovili neželenih učinkov. Študije teratogenosti pri podganah (Wistar (p.o.) in Sprague-Dawley (p.o in i.v)), novozelandskih belih zajc in cinomolgus opicah niso pokazale nobenega teratogenega učinka klaritromicina. Podobna raziskava pri Sprague-Dawley podganah je pokazala nizko (6 %) incidenco kardiovaskularnih anomalij, za katere se zdi, da so bile povzročene s spontano ekspresijo genetskih sprememb. Dve študiji na miših sta pokazali spremenljivo incidenco volčjega žrela med 3 in 30 % in pri opicah izgubo embrija pri odmerkih, ki so bili jasno toksični za mater.

Poročil o drugih toksikoloških ugotovitvah, relevantnih za odmerek priporočen bolnikom, ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

premreženi natrijev karmelozat (E468),
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
mikrokristalna celuloza (E460),
magnezijev stearat (E572),
povidon,
smukec (E553b),
stearinska kislina,
predgelirani škrob.

Obloga:

aroma vanilje,
hidroksipropilceluloza (E463),
hipromeloza (E464),

rumeni železov oksid (E172),
makrogol 400,
smukec (E553b),
titanov dioksid (E171),
karnauba vosek (E903).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v škatli s 14 filmsko obloženimi tabletami (2 pretisna omota (alu/PVC-folija) po 7 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/00887/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.01.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 16.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.09.2018