

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Fromilid uno 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 500 mg klaritromicina.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

laktoza	213,75 mg/tableto
natrij	12,85 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Tablete so rjavkasto rumene barve, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene, z vtisnjeno oznako U na eni strani. Velikost tablete: 20 mm x 10 mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe zgornjih dihal (npr. tonzilofaringitis, akutni sinuzitis).

Okužbe spodnjih dihal (npr. akutni bakterijski bronhitis, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa in pljučnica).

Okužbe kože in podkožja.

Zdravilo Fromilid uno je indicirano pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

Upoštevati je treba uradne smernice o primerni uporabi zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci, starejši od 12 let, običajno jemljejo 1 tableto po 500 mg vsakih 24 ur. Pri hujših okužbah jemljejo 2 tableti po 500 mg vsakih 24 ur.

Zdravljenje navadno traja od 6 do 14 dni.

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 12 let

Pri otrocih, starih od 6 mesecev do 12 let, so bila opravljena klinična preizkušanja s klaritromicinom v obliki suspenzije, zato je za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let, primeren klaritromicin v obliki zrnca za peroralno suspenzijo.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro, pri katerih je kreatininski očistek manjši od 30 ml/min, je treba odmerek

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

klaritromicina razpoloviti in jim dati 250 mg enkrat na dan, pri hujših okužbah pa morajo dobiti 250 mg dvakrat na dan. Pri teh bolnikih zdravljenje ne sme trajati več kot 14 dni. Ker se tablet s podaljšanim sproščanjem ne sme prelomiti, jim ni možno dati manjšega odmerka kot 500 mg na dan, zato ta farmacevtska oblika za te bolnike ni primerna (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablet se ne sme prelomiti.

Bolnik naj zdravilo vzame med jedjo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na druge makrolidne antibiotike.

Sočasno jemanje klaritromicina in ergotamina ali dihidroergotamina je kontraindicirano, ker se lahko pojavijo toksični učinki ergotamina ali dihidroergotamina.

Ker ni možno dati manjšega odmerka kot 500 mg klaritromicina na dan, so tablete s podaljšanim sproščanjem kontraindicirane pri bolnikih s kreatininskim očistkom, ki je manjši od 30 ml/min. Ostale oblike zdravila se pri teh bolnikih lahko uporabljajo.

Sočasno jemanje klaritromicina in peroralnega midazolama je kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Sočasno jemanje klaritromicina in astemizola, cisaprida, domperidona, pimozida ali terfenadina je kontraindicirano, ker lahko povzroči podaljšanje intervala Q-T in srčne aritmije, vključno z ventrikularno tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo in *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Klaritromicina ne smemo dajati bolnikom s podaljšanjem intervala Q-T (s prirojenim ali dokumentiranim pridobljenim podaljšanjem intervala Q-T) ali ventrikularno srčno aritmijo, vključno s *torsades de pointes* v anamnezi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba s ticagrelorom ali z ranolazinom je kontraindicirana.

Sočasna uporaba klaritromicina in lomitapida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Klaritromicina ne smemo uporabljati sočasno z zaviralci reduktaze HMG CoA (statini), ki se obsežno presnavljajo s pomočjo CYP3A4 (npr. z lovastatinom ali simvastatinom), zaradi povečanega tveganja za pojav miopatije, vključno z rbdomiolizo (glejte poglavje 4.5).

Tako kot drugih močnih zaviralcev CYP3A4 tudi klaritromicina ne smemo uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo kolhicin (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Klaritromicina ne smemo dajati bolnikom z motnjo elektrolitov (hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, in sicer zaradi tveganja za podaljšanje intervala Q-T).

Klaritromicina ne smemo dajati bolnikom, ki imajo hudo jetrno okvaro in hkrati ledvično okvaro.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori* s katerimkoli protimikrobnim zdravilom, npr. s klaritromicinom, lahko privede do odpornosti mikroorganizmov.

Pri predpisovanju klaritromicina nosečnicam, zlasti v prvih treh mesecih nosečnosti, mora zdravnik

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

skrbno pretehtati koristi in tveganja (glejte poglavje 4.6).

Klaritromicin se izloča predvsem skozi jetra, zato je pri dajanju tega antibiotika bolnikom z okvarjenim jetrnim delovanjem potrebna previdnost. Previdno ga je treba dajati tudi bolnikom z zmerno do hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o primerih jetrne disfunkcije, vključno s povišanjem ravni jetrnih encimov, in o primerih hepatocelularnega in/ali holestatičnega hepatitisa (z ali brez zlatenice). Taka disfunkcija jeter je lahko huda, vendar je običajno reverzibilna. Poročali so o primerih jetrne odpovedi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki so morda že imeli jetrno bolezen ali pa so jemali druga hepatotoksična zdravila. Bolnikom je treba svetovati, naj prenehajo zdravljenje in se posvetujejo z zdravnikom, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi jetrne bolezni, kot so anoreksija, zlatenica, temen urin, srbenje ali trebuh, boleč na dotik.

Pri uporabi skoraj vseh zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, vključno z makrolidi, so poročali o psevdomembranskem kolitisu, ki je lahko blag do življenjsko ogrožajoč. Pri uporabi skoraj vseh zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, tudi pri klaritromicinu, so poročali o driski, povezani z bakterijo *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile*-Associated Diarrhoea), in sicer od blage driske do življenjsko ogrožajočega kolitisa. Zdravljenje z zdravili za zdravljenje bakterijskih infekcij spremeni normalno floro debelega črevesa, kar lahko povzroči razrast *C. difficile*. Na njeno prisotnost moramo pomisliti pri vseh bolnikih, ki imajo po jemanju antibiotikov drisko. Narediti je treba natančno anamnezo, saj poročajo, da se je driska (CDAD) pri nekaterih bolnikih pojavila več kot dva meseca po jemanju zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij. Ne glede na indikacijo je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s klaritromicinom. Opraviti je treba mikrobiološke teste in začeti ustrezno zdravljenje. Izogibati se je treba zdravilom, ki zavirajo peristaltiko.

Po prihodu zdravila na trg so pri sočasnem jemanju klaritromicina in kolhicina, predvsem pri starejših bolnikih, poročali o toksičnosti kolhicina. V nekaterih od teh primerov je šlo za bolnike z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, v nekaterih primerih so poročali tudi o smrti (glejte poglavje 4.5). Sočasno jemanje klaritromicina in kolhicina je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je priporočljiva pri sočasnem jemanju klaritromicina in triazolobenzodiazepinov, kot sta triazolam in midazolam (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je priporočljiva pri sočasnem jemanju klaritromicina z drugimi ototoksičnimi zdravili, zlasti z aminoglikozidnimi antibiotiki. Med zdravljenjem in po njem je treba spremljati delovanje ravnatežnega in slušnega organa.

Srčno-žilni dogodki: Pri bolnikih zdravljenih z makrolidi, vključno s klaritromicinom, so opazili podaljšanje intervala Q-T, kar odraža učinke na repolarizacijo srca, ki povzroči tveganje za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.8). Zaradi povečanega tveganja za podaljšanje intervala Q-T in ventrikularnih aritmij (vključno s *torsades de pointes*) je uporaba klaritromicina kontraindicirana: pri bolnikih, ki jemljejo astemizol, cisaprid, domperidon, pimoziid ali terfenadin; pri bolnikih, ki imajo hipokalemijo; ter pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala Q-T ali ventrikularne aritmije srca (glejte poglavje 4.3).

Pri naslednjih stanjih je potrebno klaritromicin uporabljati previdno:

- Pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo, hudim srčnim popuščanjem, motnjami prevajanja ali klinično pomembno bradikardijo.
- Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga zdravila, povezana s podaljšanjem intervala Q-T, razen tistih, ki so kontraindicirana.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V epidemioloških študijah, v katerih so preučevali tveganje neželenih srčno-žilnih izidov pri uporabi makrolidov, 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: Zaradi pojava odpornosti bakterije *Streptococcus pneumoniae* proti makrolidom je pri predpisovanju klaritromicina za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice pomembno opraviti test občutljivosti. Pri bolnišnični pljučnici je treba klaritromicin uporabljati v kombinaciji z dodatnimi ustreznimi antibiotiki.

Blage do srednje hude okužbe kože in mehkih tkiv: Te okužbe najpogosteje povzročata bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pyogenes*, ki sta lahko odporni proti makrolidom, zaradi česar je potreben test občutljivosti. Kadar ni možno uporabiti betalaktamskih antibiotikov (npr. pri alergiji), so lahko zdravilo prve izbire drugi antibiotiki, npr. klindamicin. Običajno se makrolide uporablja samo pri nekaterih okužbah kože in mehkih tkiv, kot so okužbe z bakterijo *Corynebacterium minutissimum*, pri navadnih aknah, erizipelu in v primerih, ko ni možno zdravljenje s penicilinom.

Pri hudih akutnih preobčutljivostnih reakcijah, kot so anafilaksija ali hudi akutni neželeni učinki na koži (SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions) [npr. akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza ter z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)], je treba zdravljenje s klaritromicinom takoj ukiniti in nemudoma začeti ustrezno zdravljenje.

Pri sočasnem jemanju klaritromicina z zdravili, ki spodbujajo encime citokroma CYP3A4, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci reduktaze HMG CoA (statini). Sočasno jemanje klaritromicina z lovastatinom ali simvastatinom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri predpisovanju klaritromicina z drugimi statini je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali klaritromicin in statine, so poročali o rabdomiolizi. Bolnike je treba spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov miopatije. Kadar se sočasnemu jemanju klaritromicina s statini ne moremo izogniti, je priporočljivo predpisati najmanjši registrirani odmerek statina. Razmislimo lahko o uporabi statina, ki se ne presnavlja s pomočjo CYP3A (npr. fluvastatina).

Peroralni antidiabetiki ali insulin. Pri sočasnem jemanju klaritromicina in peroralnih antidiabetikov (kot so sulfenilsečnine) in/ali insulina lahko pride do znatne hipoglikemije. Priporočljivo je skrbno spremljanje glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Peroralni antikoagulantji: Pri sočasnem jemanju klaritromicina in varfarina obstaja tveganje za resne krvavitve ter znatno povečanje INR (International Normalized Ratio) in podaljšanje protrombinskega časa (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo klaritromicin in peroralne antikoagulate, je treba pogosto spremljati INR in protrombinski čas.

Klaritromicin je treba uporabljati previdno, kadar ga bolnik jemlje skupaj s peroralnimi antikoagulantji z direktnim delovanjem, kot so dabigatran, rivaroksaban in apiksaban, še zlasti pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Tako kot pri drugih antibiotikih lahko pri dolgotrajni uporabi klaritromicina pride do razrasta odpornih bakterij in gliv. Če pride do superinfekcije, je treba začeti z ustreznim zdravljenjem.

Treba je upoštevati tudi možnost pojava navzkrižne odpornosti med klaritromicinom in drugimi makrolidnimi antibiotiki, pa tudi linkomicinom in klindamicinom.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Laktoza

Zdravilo Fromilid uno vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

Ena tableta zdravila Fromilid uno vsebuje 12,85 mg natrija. To je manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Dve tableti zdravila Fromilid uno vsebujeta 25,7 mg natrija, kar je enako 1,285 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uporaba v nadaljevanju naštetih zdravil je strogo kontraindicirana, zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov, ki so posledica medsebojnega delovanja

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid in terfenadin

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali klaritromicin in cisaprid, so poročali o povečani koncentraciji cisaprida, zaradi česar lahko pride do podaljšanja intervala Q-T in srčnih aritmij, vključno z ventrikularno tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo in *torsades de pointes*. Podobne učinke so opazili pri bolnikih, ki so sočasno jemali klaritromicin in pimozid (glejte poglavje 4.3).

Poročali so, da makrolidi vplivajo na presnovo terfenadina, zaradi česar se njegova koncentracija poveča, to pa je občasno povezano s srčnimi aritmijami, kot so podaljšanje intervala Q-T, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.3). V študiji pri 14 zdravih prostovoljcih je med sočasnim jemanjem klaritromicina in terfenadina prišlo od dva- do trikratnega povečanja serumske koncentracije kislinskega presnovka terfenadina in podaljšanja intervala Q-T, kar pa ni povzročilo nobenih učinkov, ki bi jih lahko klinično zaznali. Podobne učinke so opazili pri sočasnem jemanju astemizola in drugih makrolidov.

Ergotamin ali dihidroergotamin

Po začetku trženja zdravila so poročali, da je sočasno jemanje klaritromicina z ergotaminom ali dihidroergotaminom povezano z akutno toksičnostjo alkaloidov ergot, za katero so značilni vazospazem in ishemija okončin ter drugih tkiv, vključno z osrednjim živčevjem. Sočasno jemanje klaritromicina in teh zdravil je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Peroralni midazolam

Pri sočasnem jemanju midazolama s tabletami klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) je po peroralni uporabi midazolama prišlo do 7-kratnega povečanja izpostavljenosti (AUC – Area Under the Curve) midazolamu. Sočasno jemanje peroralnega midazolama in klaritromicina je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMG CoA (statini)

Sočasna uporaba klaritromicina z lovastatinom ali s simvastatinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ta statina se namreč obsežno presnavlja s pomočjo CYP3A4, zato sočasno zdravljenje s klaritromicinom poveča njuno plazemsko koncentracijo ter s tem tveganje za pojav miopatije, vključno z rbdomiolizo. Poročali so o primerih rbdomiolize pri bolnikih, ki so jemali klaritromicin sočasno s tema statinoma. Če se zdravljenju s klaritromicinom ne moremo izogniti, je treba lovastatin ali simvastatin med zdravljenjem prenehati jemati.

Pri predpisovanju klaritromicina z drugimi statini je potrebna previdnost. Kadar se sočasnemu jemanju klaritromicina s statini ne moremo izogniti, je priporočljivo predpisati najmanjši registrirani odmerek statina. Razmislimo lahko o uporabi statina, ki se ne presnavlja s pomočjo CYP3A (npr. fluvastatina)

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(glejte poglavje 4.5). Bolnike je treba spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov miopatije.

Učinki drugih zdravil na klaritromicin

Zdravila, ki so induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka), lahko pospešijo presnovo klaritromicina. To lahko privede do koncentracije klaritromicina, ki je manjša od terapevtske, in s tem do zmanjšanja učinkovitosti. Poleg tega je morda treba spremljati plazemsko koncentracijo induktorja CYP3A4, saj je lahko povečana zaradi klaritromicinovega zaviranja CYP3A4 (glejte tudi ustrezne informacije o zdravilu uporabljenega induktorja CYP3A4). Pri sočasnem jemanju rifabutina in klaritromicina je prišlo do povečanja koncentracije prvega in zmanjšanja koncentracije drugega v serumu ter povečanega tveganja za pojav uveitisa.

Znano je oziroma domneva se, da v nadaljevanju našeta zdravila vplivajo na koncentracijo klaritromicina v obtoku. Morda bo treba prilagoditi odmerek klaritromicina ali razmisliti o alternativnem zdravljenju.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin in rifapentin

Močni induktorji encimskega sistema citokroma P₄₅₀, kot so efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin in rifapentin, lahko pospešijo presnovo klaritromicina in s tem zmanjšajo njegovo plazemsko koncentracijo, medtem ko povečajo koncentracijo 14-hidroksi-klaritromicina, presnovka, ki je prav tako mikrobiološko aktiven. Ker je mikrobiološko delovanje klaritromicina in 14-hidroksi-klaritromicina različno za različne bakterije, se pričakovani terapevtski učinek pri sočasnem jemanju klaritromicina in induktorjev encimov lahko zmanjša.

Etravirin

Etravirin je zmanjšal izpostavljenost klaritromicinu, medtem ko je bila koncentracija njegovega aktivnega presnovka 14-hidroksi-klaritromicina povečana. Ker ima 14-hidroksi-klaritromicin manjše delovanje proti kompleksu *Mycobacterium avium* (MAC - *Mycobacterium avium* Complex), je lahko celotna aktivnost proti temu mikroorganizmu spremenjena. Pri zdravljenju okužbe z MAC je zato treba razmisliti o uporabi drugih zdravil namesto klaritromicina.

Flukonazol

Pri 21 zdravih prostovoljcih, ki so sočasno jemali 200 mg flukonazola na dan in 500 mg klaritromicina dvakrat na dan, se je srednja minimalna koncentracija klaritromicina v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min}) povečala za 33 %, površina pod krivuljo (AUC) pa za 18 %. Sočasno jemanje flukonazola ni bistveno vplivalo na koncentracijo aktivnega presnovka 14-hidroksi-klaritromicina v stanju dinamičnega ravnovesja. Prilaganje odmerka klaritromicina ni potrebno.

Ritonavir

Farmakokinetična študija je pokazala, da sočasno jemanje 200 mg ritonavirja vsakih 8 ur in 500 mg klaritromicina vsakih 12 ur močno zavira presnovo klaritromicina. Ob sočasnem jemanju ritonavirja se je C_{max} klaritromicina povečala za 31 %, C_{min} za 182 % in AUC za 77 %. Tvorba 14-hidroksi-klaritromicina je bila skoraj popolnoma zavirana. Zaradi širokega terapevtskega okna klaritromicina pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem zmanjšanje odmerka najverjetneje ni potrebno. Pri bolnikih z ledvično okvaro pa je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka: pri bolnikih s kreatininskim očistkom (CL_{CR}) med 30 ml/min in 60 ml/min je odmerek klaritromicina treba zmanjšati za 50 %, pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 30 ml/min pa za 75 %. Pri sočasnem jemanju ritonavirja dnevni odmerek klaritromicina ne sme preseči 1 g.

O podobnih spremembah odmerka je treba razmisliti pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, kadar se ritonavir uporablja kot farmakokinetični ojačevalec z drugimi zaviralci proteaz

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

HIV, vključno z atazanvirjem in sakinavirjem (glejte poglavje Obojestranske interakcije, spodaj).

Učinek klaritromicina na druga zdravila

Interakcije, pogojene z encimi CYP3A

Sočasno jemanje klaritromicina, znanega zaviralca CYP3A, z zdravilom, ki se presnavlja predvsem s pomočjo CYP3A, je lahko povezano s povečanjem koncentracije tega zdravila, kar lahko poveča ali podaljša njegov terapevtski učinek in neželene učinke.

Uporaba klaritromicina je, zaradi tveganja za podaljšanje intervala Q-T in pojava srčnih aritmij, vključno z ventrikularno tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo in *torsades de pointes*, kontraindicirana pri bolnikih, ki prejemajo substrate CYP3A: astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid in terfenadin (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Uporaba klaritromicina je kontraindicirana tudi z alkaloidi ergot, peroralnim midazolamom, zaviralci reduktaze HMG CoA, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A4 (npr. lovastatin in simvastatin), kolhicinom, ticagrelorom in ranolazinom (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba klaritromicina in lomitapida je kontraindicirana zaradi možnosti pomembnega povišanja vrednosti transaminaz (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna, v kolikor se klaritromicin jemlje skupaj z drugimi zdravili, za katera je znano, da so encimski substrati CYP3A, zlasti če ima substrat CYP3A ozko varnostno mejo (npr. karbamazepin) in/ali se substrat v veliki meri presnavlja s tem encimom. V takih primerih je potrebno razmisliti o prilagoditvi odmerjanja in kadar je mogoče, je potrebno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo klaritromicin, natančno spremljati serumske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A. Zdravila ali razredi zdravil, za katere je znano ali za katere obstaja sum, da jih presnavlja isti izoenzim CYP3A, vključujejo (vendar ta seznam ni celovit) alprazolam, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, dizopiramid, ibrutinib, metilprednizolon, midazolam (intravenski), omeprazol, peroralne antikoagulate (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipične antipsihotike (npr. kvetiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam in vinblastin.

Zdravila, ki povzročajo interakcije prek podobnega mehanizma, ki vključuje druge izoenzime v sistemu citokroma P₄₅₀, so fenitoin, teofilin in valproat.

Direktno delujoči peroralni antikoagulanti (DOACs - Direct acting Oral AntiCoagulants)

Peroralni antikoagulant z direktnim delovanjem dabigatran je substrat prenašalca, ki črpa učinkovine, P-glikoproteina (P-gp). Rivaroksaban in apiksaban se presnavljata z encimom CYP3A4 in sta prav tako substrata P-gp. Klaritromicin je treba uporabljati previdno, kadar ga bolnik jemlje skupaj s temi učinkovinami, še zlasti pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Antiaritmiki

Po prihodu zdravila na trg so poročali o *torsades de pointes* med sočasnim jemanjem klaritromicina in kinidina ali dizopiramida. Med sočasnim jemanjem klaritromicina in teh učinkovin je treba spremljati elektrokardiogram (EKG), glede morebitnega podaljšanja intervala Q-T. Prav tako je treba med zdravljenjem s klaritromicinom spremljati serumsko koncentracijo kinidina oziroma dizopiramida.

V obdobju trženja zdravila so med sočasnim jemanjem klaritromicina in dizopiramida poročali o hipoglikemiji, zato je treba med sočasnim jemanjem teh dveh zdravil spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

Peroralni antidiabetiki / insulin

Ker klaritromicin zavira encim CYP3A, lahko pri sočasnem jemanju nekaterih antidiabetikov, npr. nateglinida in repaglinida, pride do hipoglikemije. Priporočljivo je skrbno spremljanje ravni glukoze.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Omeprazol

Zdravi odrasli preiskovanci so jemali klaritromicin (500 mg vsakih 8 ur) v kombinaciji z omeprazolom (40 mg na dan). Zaradi sočasnega jemanja klaritromicina se je povečala plazemska koncentracija omeprazola v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max} , AUC_{0-24} in $t_{1/2}$ so se povečali za 30, 89 oz. 34 %). Če so preiskovanci jemali samo omeprazol, je bila srednja vrednost želodčnega pH v 24 urah 5,2, če so sočasno z omeprazolom prejemali še klaritromicin, pa 5,7.

Sildenafil, tadalafil in vardenafil

Vsi ti zaviralci fosfodiesteraze se vsaj delno presnavljajo s pomočjo CYP3A, sočasno jemanje klaritromicina pa lahko zavira CYP3A. Pri sočasnem jemanju klaritromicina in sildenafil, tadalafila ali vardenafila bi verjetno prišlo do povečane izpostavljenosti zaviralcu fosfodiesteraze. Pri sočasnem jemanju s klaritromicinom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka sildenafil, tadalafila oziroma vardenafila.

Teofilin, karbamazepin

Rezultati kliničnih študij kažejo, da pri sočasnem jemanju klaritromicina pride do majhnega, vendar statistično značilnega ($p \leq 0,05$) povečanja koncentracije teofilina oziroma karbamazepina v obtoku. Morda bo treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Tolterodin

Glavna presnovna pot tolterodina poteka prek izooblike 2D6 citokroma P₄₅₀ (CYP2D6). V podskupini populacije, ki nima CYP2D6, pa poteka njegova presnovna pot prek CYP3A. Pri teh ljudeh, zaradi zaviranja CYP3A, pride do znatno večje serumske koncentracije tolterodina. Pri ljudeh, ki slabo presnavljajo s CYP2D6, bo v prisotnosti zaviralcev CYP3A, kot je klaritromicin, morda treba zmanjšati odmerek tolterodina.

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Pri sočasni uporabi midazolama in klaritromicina v obliki tablet (500 mg dvakrat na dan) je po intravenskem dajanju midazolama prišlo do 2,7-kratnega povečanja AUC midazolama, po peroralnem odmerku pa do 7-kratnega povečanja. Sočasnemu jemanju peroralnega midazolama in klaritromicina se je treba izogibati. Pri sočasni uporabi intravenske danega midazolama in klaritromicina je treba bolnika skrbno spremljati, da lahko prilagodimo odmerek. Isti previdnostni ukrepi veljajo tudi pri uporabi drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo s pomočjo CYP3A, vključno s triazolamom in alprazolamom. Pri benzodiazepinih, katerih izločanje ni odvisno od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je malo verjetno, da bi prišlo do klinično pomembne interakcije s klaritromicinom.

Po prihodu zdravila na trg so pri sočasnem jemanju klaritromicina in triazolama poročali o interakcijah in učinkih na osrednje živčevje (npr. somnolenca in zmedenost). Zaradi možnosti povečanih farmakoloških učinkov na osrednje živčevje je bolnika priporočljivo spremljati.

Druge interakcije

Aminoglikozidni antibiotiki

Pri sočasnem jemanju klaritromicina z drugimi ototoksičnimi zdravili, zlasti z aminoglikozidnimi antibiotiki, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Kolhicin

Kolhicin je substrat za CYP3A in za prenašalec, ki črpa učinkovine, P-glikoprotein (P-gp). Klaritromicin in drugi makrolidi so znani zaviralci CYP3A in P-gp. Pri sočasnem jemanju klaritromicina in kolhicina lahko zaviranje P-gp in/ali CYP3A, ki ga povzroča klaritromicin, vodi do povečane izpostavljenosti kolhicinu. Bolnike je treba spremljati zaradi možnosti pojava kliničnih simptomov toksičnosti kolhicina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Digoksin

Digoksin je domnevno substrat prenašalca, ki črpa učinkovine, P-glikoproteina (P-gp). Klaritromicin je znan zaviralec P-gp. Pri sočasnem jemanju klaritromicina in digoksina lahko zaviranje P-gp, ki ga povzroča klaritromicin, vodi do povečane izpostavljenosti digoksinu. O povečani serumski koncentraciji digoksina pri bolnikih, ki so sočasno jemali klaritromicin in digoksin, so poročali tudi po prihodu zdravila na trg. Pri nekaterih bolnikih so se pojavili klinični znaki, ki so značilni za toksičnost digoksina, vključno z aritmijami, ki so lahko smrtno nevarne. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo digoksin in klaritromicin, je treba skrbno spremljati serumsko koncentracijo digoksina.

Zidovudin

Pri odraslih bolnikih, ki so okuženi s HIV in sočasno peroralno jemljejo tablete, ki vsebujejo klaritromicin, in zidovudin, lahko pride do zmanjšane koncentracije zidovudina v stanju dinamičnega ravnovesja. Ker se zdi, da klaritromicin vpliva na absorpcijo peroralno sočasno zaužitega zidovudina, se lahko tej interakciji v veliki meri izognemo s 4-urnim presledkom med odmerkom klaritromicina in zidovudina. Pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV, ki klaritromicin v obliki suspenzije jemljejo z zidovudinom ali didanozinom, se ta interakcija ne pojavlja. Prav tako je malo verjetna pri dajanju klaritromicina v obliki intravenske infuzije.

Fenitoin in valproat

Obstajajo spontana in objavljena poročila o interakcijah zaviralcev CYP3A, vključno s klaritromicinom, z zdravili, ki naj se ne bi presnavljala s pomočjo CYP3A (npr. fenitoin in valproat). Pri sočasnem jemanju s klaritromicinom so priporočljive meritve serumске koncentracije teh zdravil. Poročali so o povečani serumski koncentraciji.

Obojestranske interakcije

Atazanavir

Tako klaritromicin kot atazanavir sta substrata in zaviralca CYP3A in obstajajo dokazi o obojestranski interakciji. Pri sočasnem jemanju klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) in atazanavirja (400 mg enkrat na dan) je prišlo do dvakratnega povečanja izpostavljenosti klaritromicinu in 70-odstotnega zmanjšanja izpostavljenosti 14-hidroksi-klaritromicinu, AUC atazanavirja pa se je povečala za 28 %. Zaradi širokega terapevtskega okna klaritromicina pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem zmanjšanje odmerka najverjetneje ni potrebno. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek med 30 ml/min in 60 ml/min) je treba odmerek klaritromicina zmanjšati za 50 %, pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 30 ml/min pa za 75 %, tako da uporabimo klaritromicin v ustrezni farmacevtski obliki. Pri sočasnem jemanju zaviralcev proteaz dnevni odmerek klaritromicina ne sme preseči 1000 mg.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

Zaradi tveganja za pojav hipotenzije je pri sočasnem jemanju klaritromicina z zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnavljajo s pomočjo CYP3A4 (npr. verapamila, amlodipina, diltiazema), potrebna previdnost. Zaradi medsebojnega delovanja se lahko poveča plazemska koncentracija klaritromicina kot tudi zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Pri bolnikih, ki so sočasno jemali klaritromicin in verapamil, so opazili hipotenzijo, bradiaritmijo in laktacidozo.

Itrakonazol

Tako klaritromicin kot itrakonazol sta substrata in zaviralca CYP3A, zaradi česar pride do obojestranske interakcije. Klaritromicin lahko poveča plazemsko koncentracijo itrakonazola, medtem ko lahko itrakonazol poveča plazemsko koncentracijo klaritromicina. Bolnike, ki sočasno jemljejo itrakonazol in klaritromicin, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava znakov ali simptomov povečanega ali podaljšanega farmakološkega učinka.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sakinavir

Tako klaritromicin kot sakinavir sta substrata in zaviralca CYP3A in obstajajo dokazi o obojestranski interakciji. Pri sočasnem dajanju klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) in sakinavirja (v obliki mehkih želatinastih kapsul, 1200 mg trikrat na dan) 12 zdravim prostovoljcem so bile vrednosti AUC in C_{max} sakinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja za 177 oz. 187 % večje kot pri dajanju samega sakinavirja. Vrednosti AUC in C_{max} klaritromicina so bile za približno 40 % večje kot pri jemanju samega klaritromicina. Prilagajanje odmerka ni potrebno, kadar bolniki obe zdravili jemljejo samo določen čas v odmerkih ali oblikah, ki so raziskane. Ugotovitve iz študij medsebojnega delovanja učinkovin, kjer so bolniki jemali sakinavir v obliki mehkih želatinastih kapsul, morda ne veljajo za učinke, ki se pojavijo pri uporabi sakinavirja v obliki trdih želatinastih kapsul. Ugotovitve iz študij medsebojnega delovanja učinkovin, v katerih so uporabili samo sakinavir, morda ne veljajo za učinke, ki se pojavijo pri zdravljenju s sakinavirjem in ritonavirjem. Pri sočasnem jemanju sakinavirja in ritonavirja je treba upoštevati morebitne učinke ritonavirja na klaritromicin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študij o škodljivih učinkih jemanja klaritromicina med nosečnostjo pri ženskah niso izvedli. Na podlagi spremenljivih rezultatov, pridobljenih iz študij na živalih in izkušenj pri ljudeh, možnosti neželenih učinkov na embriofetalni razvoj ni mogoče izključiti. V nekaterih opazovalnih študijah, v katerih so ocenjevali izpostavljenost klaritromicinu v prvem in drugem trimesečju, so poročali o povečanem tveganju za spontani splav v primerjavi z neuporabo antibiotikov ali uporabo drugih antibiotikov v istem obdobju. Razpoložljive epidemiološke študije tveganja za velike prirojene malformacije pri uporabi makrolidov, vključno s klaritromicinom, med nosečnostjo so pokazale nasprotnoče si rezultate. Uporaba med nosečnostjo ni priporočljiva, če pred tem skrbno ne pretehtamo koristi in tveganj.

Dojenje

Varnost uporabe klaritromicina med dojenjem ni bila dokazana. Klaritromicin se izloča v materino mleko v manjših količinah. Ocenili so, da bi izključno dojen dojenček prejel približno 1,7 % odmerka klaritromicina, prilagojenega telesni masi matere. Mati naj zato med zdravljenjem ne doji.

Plodnost

Študije plodnosti pri podganah niso pokazale nobenih dokazov o škodljivih učinkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni podatkov o učinku klaritromicina na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Pred vožnjo in upravljanjem strojev je treba upoštevati možnost pojava omotice, vrtoglavice, zmedenosti in izgube orientacije, do katerih lahko pride zaradi jemanja klaritromicina.

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so povezani z zdravljenjem s klaritromicinom in se pojavljajo tako pri odraslih kot pediatrični populaciji, so bolečina v trebuhu, driska, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje in spremenjeno okušanje. Ti neželeni učinki so običajno blagi in so v skladu z znanim varnostnim profilom makrolidnih antibiotikov (glejte točko b v poglavju 4.8).

V kliničnih preizkušanjih ni bilo bistvene razlike v pogostosti teh neželenih učinkov v prebavilih pri bolnikih s predhodnimi okužbami z mikobakterijami in bolnikih brez tovrstnih okužb.

b) Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preizkušanjih in po prihodu zdravila na trg pri uporabi klaritromicina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, zrnca za peroralno suspenzijo, praška za raztopino za injiciranje in tablet s podaljšanim sproščanjem.

Neželeni učinki, pri katerih obstaja vsaj možnost, da so povezani s klaritromicinom, so navedeni glede na organski sistem in pogostnost v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg; pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah po pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti, kadar so jo lahko ocenili.

	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		kandidoza, gastroenteritis ¹ , okužba ² , vaginalna okužba	pseudomembranski kolitis, erizipel
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, nevtropenija ³ , trombocitemija ² , eozinofilija ³	agranulocitoza, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema ⁴		preobčutljivost	anafilaktična reakcija, angioedem
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija, zmanjšan apetit	
Psihiatrične motnje	nespečnost	tesnoba, živčnost ²	psihotična motnja, stanje zmedenosti, depersonalizacija, depresija, izguba orientacije, halucinacije, nenormalne sanje
Bolezni živčevja	disgevizija, glavobol	omotica, somnolenca ⁵ , tremor	konvulzije, agevizija, parozmija, anozmija, parestezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavica, poslabšanje sluha, tinitus	gluhost
Srčne bolezni		podaljšanje intervala Q-T na elektrokardiogramu ⁶ , palpitacije	<i>torsades de pointes</i> ⁷ , ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija ⁷
Žilne bolezni			krvavitev ⁸
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa ¹	
Bolezni prebavil	driska ⁸ , bruhanje, dispepsija, navzea, bolečina v trebuhu	gastroezofagealna refluksna bolezen ¹ , gastritis, proktalgija ¹ , stomatitis, glositis, napihnjenost trebuha ³ , zaprtje, suha usta, spahovanje, napenjanje	akutni pankreatitis, sprememba barve jezika in zob
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	spremenjene vrednosti jetrnih testov	holestaza ³ , hepatitis ³ , povečana koncentracija alanin aminotransferaze, povečana koncentracija aspartat aminotransferaze, povečana	jetrna odpoved ⁹ , hepatocelularna zlatenica

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		koncentracija gama glutamiltransferaze ³	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, hiperhidroza	srbenje, koprivnica, makulopapulozni izpuščaj ²	hudi neželeni učinki na koži (SCAR) (npr. akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)), Stevens-Johnsonov sindrom ⁴ , toksična epidermalna nekroliza ⁴ , z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), akne
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči ² , mialgija ¹	rabdomioliza ^{1, 10} , miopatija
Bolezni sečil			ledvična odpoved, intersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		splošno slabo počutje ³ , pireksija ² , astenija, bolečine v prsnem košu ³ , mrzlica ³ , utrujenost ³	
Preiskave		povečana koncentracija alkalne fosfataze in laktatne dehidrogenaze v krvi ³	povečanje INR ⁷ , podaljšanje protrombinskega časa ⁷ , spremenjena barva urina

¹ neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri tabletah s podaljšanim sproščanjem

² neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri zrnih za peroralno suspenzijo

³ neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri tabletah s takojšnjim sproščanjem

^{4, 6, 8, 9} glejte točko a

^{5, 7, 10} glejte točko c

c) Opis določenih neželenih učinkov

Pri nekaterih primerih rabdomiolize so bolniki sočasno s klaritromicinom jemali statine, fibrate, kolhicin ali alopurinol (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Po prihodu zdravila na trg so pri sočasnem jemanju klaritromicina in triazolama poročali o interakcijah in njihovih učinkih na osrednje živčevje (npr. somnolenca in zmedenost). Zaradi možnosti, da se bodo farmakološki učinki na osrednje živčevje povečali, je bolnika priporočljivo spremljati (glejte poglavje 4.5).

Redko so poročali o prisotnosti klaritromicina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v blatu, v večini primerov pa je šlo za bolnike z anatomskimi (vključno z ileostomo ali s kolostomo) ali funkcionalnimi motnjami prebavil, pri katerih je čas prehoda skozi prebavila skrajšan. V več poročilih so se ostanki tablet pojavili v blatu ob driski. Za bolnike, pri katerih se ostanki tablet pojavljajo v blatu in se njihovo stanje ne izboljša, je priporočljivo, da preidejo na drugačno obliko klaritromicina (npr. suspenzijo) ali na drug antibiotik.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Posebna populacija: Neželeni učinki pri bolnikih z zmanjšano odpornostjo (glejte točko e).

d) Pediatrične populacije

Pri otrocih, starih od 6 mesecev do 12 let, so bila opravljena klinična preizkušanja s pediatrično suspenzijo klaritromicina, zato je za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let, primerna pediatrična suspenzija klaritromicina. Za bolnike, mlajše od 18 let, priporočil o odmerjanju pri uporabi klaritromicina v obliki za intravensko dajanje ni mogoče dati, ker ni dovolj podatkov.

Pri otrocih pričakujemo enako pogostnost, vrsto in resnost neželenih učinkov kot pri odraslih.

e) Druge posebne populacije

Bolniki z zmanjšano odpornostjo

Pri bolnikih z aidsom in drugih bolnikih z zmanjšano odpornostjo, ki se zaradi okužb z mikobakterijami daljši čas zdravijo z velikimi odmerki klaritromicina, je bilo pogosto težko razlikovati neželene učinke, ki so bili morda povezani z uporabo klaritromicina, od znakov okužbe s HIV (Human Immunodeficiency Virus) ali sočasne bolezni.

Odrasli bolniki, ki so jemali po 1000 mg in 2000 mg klaritromicina na dan, so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: navzea, bruhanje, spremenjeno okušanje, bolečina v trebuhu, driska, izpuščaji, napenjanje, glavobol, zaprtost, motnje sluha, povečana koncentracija serumske glutamat oksaloacetat transaminaze (SGOT; AST) in serumske glutamat piruvat transaminaze (SGPT; ALT). Dodatni, manj pogosti učinki so bili dispneja, nespečnost in suha usta. Pri bolnikih, ki so jemali dnevne odmerke po 1000 mg in 2000 mg, je bila pogostost primerljiva. Pri bolnikih, ki so jemali dnevne odmerke po 4000 mg klaritromicina, pa so bile običajno 3- do 4-krat večje.

Pri teh bolnikih z zmanjšano odpornostjo so laboratorijske vrednosti ocenjevali na podlagi analiz tistih vrednosti, ki so bile večje oziroma manjše od močno prekoračenih vrednosti (tj. ekstremno visoka oz. nizka meja) za specifičen test. Na podlagi teh kriterijev sta se močno povečana koncentracija SGOT in SGPT ter zmanjšano število belih krvničk in trombocitov pojavila pri približno 2 do 3 % bolnikov, ki so prejeli po 1000 mg ali 2000 mg klaritromicina na dan. Pri manjšem odstotku bolnikov iz teh dveh skupin je prišlo tudi do povečane koncentracije dušika sečnine v krvi (BUN - Blood Urea Nitrogen). Pri bolnikih, ki so jemali 4000 mg na dan, je bila pogostnost nenormalnih vrednosti rahlo večja pri vseh parametrih razen pri številu belih krvničk.

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 lahko zaužitje velikih količin klaritromicina povzroči simptome na prebavilih. Pri bolniku z bipolarno motnjo v anamnezi, ki je zaužil 8 g klaritromicina, je prišlo do spremembe

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

psihičnega stanja, paranoidnega vedenja, hipokaliemije in hipoksemije.

Neželene učinke, ki spremljajo zaužitje prevelikih odmerkov, je treba zdraviti s takojšnjo odstranitvijo neabsorbiranega zdravila iz telesa in podpornimi ukrepi. Tako kot pri drugih makrolidih hemodializa in peritonealna dializa nimata bistvenega vpliva na serumsko koncentracijo klaritromicina.

Pri prevelikem odmerjanju je treba zdravljenje z intravensko danim klaritromicinom (prašek za raztopino za injiciranje) prekiniti in takoj začeti z vsemi ostalimi ustreznimi podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki, oznaka ATC: J01FA09.

Mehanizem delovanja

Klaritromicin je makrolidni polsintetični derivat eritromicina. Makrolidi se vežejo na P-mesto podenote ribosomov S 50 in zavirajo sintezo beljakovin. Posledica tega je prenehanje normalnega delovanja bakterijske celice. Zaradi zelo različne strukture ribosomov človeških celic ne pride do vezave makrolidov na te ribosome, kar je verjetno vzrok za majhno toksičnost makrolidov pri človeku. Kloramfenikol in linkozamidi v nekaterih bakterijah z makrolidi tekmujejo za vezavo na P-mesta, zato pride do antagonističnega delovanja.

Poleg klaritromicina je učinkovit tudi njegov presnovek 14-hidroksi-klaritromicin. Zanj je značilno, da je proti bakteriji *Haemophilus influenzae* dvakrat učinkovitejši od klaritromicina.

Makrolidi delujejo primarno bakteriostatično, vendar je njihovo delovanje odvisno od količine makrolida ter števila bakterij in življenjskega cikla posamezne bakterije v času, ko začnemo dajati antibiotik. Klaritromicin, tako kot drugi makrolidi, lahko deluje tudi baktericidno, in sicer na bakterije *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* in *Moraxella catarrhalis*. Dosedanje preiskave z makrolidi kažejo, da je najboljši kazalec za napovedovanje učinkovitosti makrolidov čas, ko je koncentracija tega antibiotika v serumu nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK; MIC - Minimum Inhibitory Concentration).

Protimikrobna učinkovitost

Klaritromicin deluje bakteriostatično in baktericidno na številne klinično pomembne po Gramu pozitivne in po Gramu negativne bakterije, ki so lahko aerobi, anaerobi ali fakultativni anaerobi, druge bakterije (mikoplazme, ureaplazme, klamidije, legionele) ter netipične mikobakterije.

Tabela 1. Bakterije, ki so občutljive na klaritromicin

Aerobne	
po Gramu pozitivne bakterije	po Gramu negativne bakterije
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> občutljiv na meticilin	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobne bakterije	
po Gramu pozitivne bakterije	po Gramu negativne bakterije
<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>Peptococcus</i> spp.	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Drugi mikroorganizmi	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Mycobacterium avium complex</i>	
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Mycobacterium xenopi</i>	
<i>Mycobacterium lepra</i>	

Za določanje občutljivosti bakterij na klaritromicin uporabimo standardizirani postopek (NCCLS), ki temelji na dilucijski metodi. Bakterija je občutljiva na klaritromicin, če je MIK ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, in odporna, če je MIK ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$. Za streptokoke, vključno z bakterijo *Streptococcus pneumoniae*, je meja občutljivosti pri MIK $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ in meja odpornosti pri MIK $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* pa je občutljiv, če je MIK ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$, in odporen, če je MIK ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija klaritromicina iz tablet s podaljšanim sproščanjem je upočasnjena, je pa ob enakih dnevni odmerkih enakovredna absorpciji iz tablet s takojšnjim sproščanjem. Čas, ko zdravilo doseže največjo koncentracijo, je podaljšan. Za odmerek 500 mg enkrat na dan velja, da doseže klaritromicin največjo koncentracijo približno v 7,5 ure, njegov presnovek 14-hidroksi-klaritromicin pa v 7,7 ure. Največje koncentracije so nekoliko manjše kot pri tabletah s takojšnjim sproščanjem. Stanje dinamičnega ravnovesja nastopi v treh dneh. Biološka uporabnost je za 30 % manjša, če vzame bolnik tablete s podaljšanim sproščanjem na prazen želodec, zato mora bolnik jemati zdravilo med obrokom.

Porazdelitev

Klaritromicin dosega v tkivih okrog desetkrat večje koncentracije kot v serumu. Velike koncentracije najdemo v pljučih (8,8 mg/kg), v tonzilah (1,6 mg/kg), nosni sluznici, koži, slini, alveolarnih celicah, sputumu in srednjem ušesu. Vezava klaritromicina na serumske beljakovine je majhna in reverzibilna.

Biotransformacija

Klaritromicin se presnavlja v jetrih. Ugotovili so vsaj sedem presnovkov. Najpomembnejši je 14-hidroksi-klaritromicin. Pri odmerjanju 500 mg enkrat na dan je razpolovni čas za klaritromicin 5,5 ure, za 14-hidroksi-klaritromicin pa 9,3 ure.

Izločanje

Okoli 40 % klaritromicina se izloča s sečem in do 30 % z blatom.

Vpliv starosti ali bolezni na farmakokinetiko

Starejši: Rezultati kažejo, da pri starejših ni treba prilagajati odmerka, razen če imajo hudo okvaro ledvičnega delovanja.

Vpliv bolezni na farmakokinetiko: Po zaužitju 200 mg klaritromicina so pri bolnikih s hudo ledvično okvaro v primerjavi z zdravimi prostovoljci ugotovili povečanje največje koncentracije in AUC ter zmanjšano izločanje klaritromicina. Te ugotovitve kažejo, da je bolnikom s hudo ledvično okvaro

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

treba zmanjšati odmerke. Tablete s podaljšanim sproščanjem zato niso primerne za bolnike, ki imajo kreatininski očistek manjši od 0,5 ml/s (30 ml/min). Tem bolnikom dajemo tablete klaritromicina s takojšnjim sproščanjem in prilagodimo odmerjanje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost klaritromicina pri laboratorijskih živalih. Vrednosti srednjega letalnega odmerka (LD₅₀) so bile od 1,5 g/kg do več kot 5 g/kg po peroralnem odmerjanju in od 0,7 g/kg do več kot 5 g/kg po parenteralnem odmerjanju. Uporaba ponavljajočih zelo velikih odmerkov je pokazala, da ima klaritromicin hepatotoksične in nefrotoksične ter škodljive učinke na prebavila.

Plodnost, sposobnost razmnoževanja in teratogenost

Študije, izvedene na podganah pri peroralnih odmerkih do 125 mg/kg/dan niso pokazale škodljivih učinkov na plodnost samcev ali na estrusni cikel, plodnost, porod in število ter preživetje potomcev pri samicah. Študije peroralne teratogenosti na podganah (Wistar in Sprague-Dawley), kuncih (New Zealand White) in opicah (javanski makak; *Macaca fascicularis*) niso pokazale teratogenosti klaritromicina pri največjih testiranih odmerkih, ki so znašali do 1,5, 2,4 oziroma 1,5-krat MRHD (Maximum Recommended Human Dose) na osnovi mg/m² pri zadevnih vrstah, v tem vrstnem redu. Vendar pa je podobna študija pri podganah vrste Sprague-Dawley pri odmerkih 150 mg/kg (1,5-krat MRHD) pokazala majhno (6 %) pojavnost srčno-žilnih nepravilnosti in nepravilnosti v položaju organov. Dve študiji na miših sta razkrili variabilno pojavnost (3-30 %) razcepljenega neba pri ~ 5-krat večjem MRHD na osnovi mg/m² pri 60-kilogramskem posamezniku. Pri opicah in kunčicah so opazili izgubo zarodkov, vendar le pri odmerkih, ki so bili očitno strupeni za samice matere.

Predklinične učinke klaritromicina so opazili samo pri izpostavljenosti, ki močno presega največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev alginat (E401)
natrijev kalcijev alginat
laktoza monohidrat
povidon (E1201)
polisorbat 80 (E433)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)
smukec (E553b)

Obloga:

hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 5 tablet s podaljšanim sproščanjem (1 pretisni omot po 5 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 7 tablet s podaljšanim sproščanjem (1 pretisni omot po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 10 tablet s podaljšanim sproščanjem (2 pretisna omota po 5 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 14 tablet s podaljšanim sproščanjem (2 pretisna omota po 7 tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/00659/003–006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 3. 1997

Datum zadnjega podaljšanja: 31. 12. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 1. 2022