

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lekoklar XL 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 500 mg klaritromicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Oker rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta, z oznako 500 na eni strani in CXL na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lekoklar XL 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, za zdravljenje naslednjih okužb, ki jih povzročajo bakterije, občutljive na klaritromicin:

- **okužbe spodnjega dela dihal** (npr. akutni bronhitis, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa in pljučnica),
- **okužbe zgornjega dela dihal** (npr. sinusitis in faringitis).

Kot pri drugih antibiotikih je pri izbiri protimikrobnega zdravila vedno treba upoštevati podatke o lokalni občutljivosti mikroorganizmov in uradna lokalna priporočila glede zdravljenja.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### **Odrasli in mladostnikih, starejši od 12 let**

Priporočeni dnevni odmerek zdravila je ena 500-miligramska tableta. V primeru hujših okužb je dnevni odmerek možno zvečati na dve 500-miligramski tableti, ki ju vzamemo istočasno. Običajno traja zdravljenje 6 do 14 dni.

### **Otroci, mlajši od 12 let**

Zdravilo Lekoklar XL 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 jetrni in/ali ledvični okvari**

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. Zdravljenje pri teh bolnikih ne sme biti daljše od 14 dni. Ker tablet ni mogoče deliti, se tega zdravila ne more uporabiti v odmerku, manjšem od 500 mg na dan. Uporaba klaritromicin tablet s prilagojenim sproščanjem pri tej populaciji ni dovoljena (glejte poglavje 4.3). Pri tej populaciji bolnikov se lahko uporabijo druge primerne farmacevtske oblike klaritromicina npr. filmsko obložene tablete 250 mg (glejte poglavje 4.3).

### **Starejši bolniki**

Odmerka za starejše bolnike, razen v primeru hude ledvične okvare, ni treba spreminjati.

### **Način jemanja**

Tableto je potrebno zaužiti s hrano in pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. en kozarec vode).

## **4.3 Kontraindikacije**

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

Ker tega zdravila ni mogoče uporabiti v odmerku, manjšem od 500 mg na dan, so klaritromicin tablete s prilagojenim sproščanjem kontraindicirane pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 0,5 ml/s (30 ml/min). Pri tej populaciji se lahko uporabijo vse ostale farmacevtske oblike klaritromicina.

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 z tikagrelorom ali z 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 rabdomiolizo (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 v anamnezi 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 pomembno bradikardijo
- bolniki z motnjo elektrolitov kot npr. hipomagneziemija. Klaritromicina 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 terfenidinom. 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 (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 zdravlilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)), je treba zdravljenje s klaritromicinom takoj prekiniti in nujno uvesti drugo 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 rabdomicolizi. 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/inzulin:** Sočasna uporaba klaritromicina in peroralnih hipoglikemikov (kot so sulfoniuree) in/ali inzulina lahko povzroči izrazito hipoglikemijo. Priporoča se skrbno nadzorovanje ravni glukoze (glejte 4.5).

**Peroralni antikoagulant:** 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 antikoagulanti 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, pimoqid, astemizol in terfenadin

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli klaritromicin in cisaprid, so poročali o povečanih plazemskih koncentracijah cisaprda. 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 ishemijo 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 rabdomiolizo. O rabdomiolizi 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 odmere 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 antikoagulant (npr. varfarin, glejte poglavje 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 odmerke. 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 poglavje 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 dideoksinozinom, 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, bradiaritmije 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 lahko nastanejo med jemanjem zdravila Lekoklar XL.

## 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 $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			Celulitis <sup>1</sup> , kandidoza, gastroenteritis <sup>2</sup> , okužba <sup>3</sup> , vaginalna okužba	Pseudomembranski kolitis, erizipel
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			Levkopenija, nevtropenija <sup>4</sup> , trombocitemija <sup>3</sup> , eozinofilija <sup>4</sup>	Agranulocitoza, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema <sup>5</sup>			Anafilaktoidna reakcija <sup>1</sup> , preobčutljivost	Anafilaktična reakcija, angioedem
Presnovne in prehranske motnje			Anoreksija, zmanjšan apetit	
Psihiatrične motnje		Nespečnost	Anksioznost, živčnost <sup>3</sup> , kričanje <sup>3</sup>	Psihotične motnje, stanje zmedenosti, depersonalizacija, depresija, dezorientacija, halucinacije, nenormalne sanje
Bolezni živčevja		Disgevizija glavobol, sprememba okusa	Izguba zavesti <sup>1</sup> , diskinezija <sup>1</sup> , omotičnost, somnolenca <sup>6</sup> , tremor	Konvulzije, agevizija, parozmija, anozmija, parestezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vertigo, poslabšanje sluha, tinitus	Naglušnost
Srčne bolezni			Srčni zastoj <sup>1</sup> , atrijska fibrilacija <sup>1</sup> , podaljšan QT interval (sprememba v elektrokardiogramu) <sup>7</sup> , ekstrasistole <sup>1</sup> , palpitacije	<i>Torsades de pointes</i> <sup>7</sup> , ventrikularna tahikardija <sup>7</sup> , ventrikularna fibrilacija
Žilne bolezni		Vazodilatacija <sup>1</sup>		Hemoragija <sup>8</sup>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			Astma <sup>1</sup> , epistaksa <sup>2</sup> , pljučna embolija <sup>1</sup>	
Bolezni prebavil		Driska <sup>9</sup> , bruhanje, dispepsija, navzea, bolečine v trebuhu	Ezofagitis <sup>1</sup> , gastroezofagealna refluksna bolezen <sup>2</sup> , gastritis, proktalgija <sup>2</sup> , stomatitis, glositis, napihnjenost trebuha <sup>4</sup> , zaprtje, suha usta, eruktacija, flatulenca	Akutni pankreatitis, spremenjena barva jezika, razbarvanost zob
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		Nenormalni rezultati testov jetrne funkcije	Holestaza <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , zvišane vrednosti alanin aminotransferaze, zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze,	Odpoved delovanja jeter <sup>10</sup> , hepatocelularna zlatenica

			zvišane vrednosti gama-glutamil transferaze <sup>4</sup>	
Bolezni kože in podkožja		Izpuščaj, hiperhidroza	Bulozni dermatitis <sup>1</sup> , pruritus, urtikarija, makulo-papularni izpuščaj <sup>3</sup>	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>5</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>5</sup> , z zdravilom povezani izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), akne
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			Mišični spazmi <sup>3</sup> , mišično-kostna okorelost <sup>1</sup> , mialgija <sup>2</sup>	Rabdomioliza <sup>2,11</sup> , miopatija
Bolezni sečil			Zvišan kreatinin v krvi <sup>1</sup> , povečana koncentracija sečnine v krvi <sup>1</sup>	Odpoved delovanja ledvic, intersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Flebitis na mestu injiciranja <sup>1</sup>	Bolečina na mestu injiciranja <sup>1</sup> , vnetje na mestu injiciranja <sup>1</sup>	Slabo počutje <sup>4</sup> , pireksija <sup>3</sup> , astenija, bolečine v prsnem košu <sup>4</sup> , mraženje <sup>4</sup> , utrujenost <sup>4</sup>	
Preiskave			Nenormalno razmerje med albumini in globulini <sup>1</sup> , zvišana alkalna fosfataza v krvi <sup>4</sup> , zvišanje laktat dehidrogenaze <sup>4</sup>	Zvišanje internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) <sup>8</sup> , podaljšan protrombinski čas <sup>8</sup> , nenormalna barva urina

<sup>1</sup> Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri prašku za raztopino za injiciranje

<sup>2</sup> Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri tabletah s podaljšanim sproščanjem

<sup>3</sup> Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri zrnih za peroralno suspenzijo

<sup>4</sup> Neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri tabletah s takojšnjim sproščanjem

<sup>5, 7, 9, 10</sup> Glejte poglavje a)

<sup>6, 8, 11</sup> 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 imunске pomanjkljivosti (HIV) ali dodatne bolezni.

Pri odraslih so bolniki, ki so prejemali 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

### Mehanizem delovanja

Klaritromicin je antibiotik, ki sodi v skupino makrolidnih antibiotikov. Na bakterije deluje tako, da v celici zavira nastajanje beljakovin. Selektivno se veže na 50S podenoto bakterijskega ribosoma in tako preprečuje translokacijo aktiviranih aminokislin in s tem sintezo beljakovin.

Klaritromicin je zelo učinkovit proti širokemu spektru aerobnih in anaerobnih po Gramu pozitivnih in Gramu negativnih organizmov. Minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) klaritromicina so običajno dvakrat manjše kot MIK eritromicina.

Tudi klaritromicinov 14-hidroksi presnovek ima protimikrobno delovanje. MIK tega presnovka so enake ali dvakrat večje kot MIK klaritromicina, razen pri *H. Influenzae*, kjer je presnovek 14-hidroksi dvakrat bolj aktiven kot izhodiščna učinkovina.

### Farmakodinamično (PD) in farmakokinetično (PK) razmerje

Klaritromicin zelo dobro prehaja v telesna tkiva in tekočine. Zaradi obsežnega prehajanja v telesna tkiva je znotrajcelična koncentracija višja kot serumska. Koncentracije klaritromicina v mandljih in celotnem pljučnem tkivu so 2- do 6-krat večje kot tiste v serumu. Spodnja tabela prikazuje tkivne in serumske koncentracije, ki so jih izmerili v raziskavah zdravila s takojšnjim sproščanjem (IR):

Povprečna koncentracija klaritromicina [250mg BID]		
Vrsta tkiva	Tkivo	Serum
Mandlji	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Pljuča	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Farmakokinetiko peroralnih odmerkov tablet klaritromicina s podaljšanim sproščanjem so preučevali na odraslih bolnikih (primerjajte poglavje 5.2) in primerjali s tabletami klaritromicin 250 mg ter 500 mg s takojšnjim sproščanjem (IR). Obseg absorpcije – površina pod krivuljo (AUC) – je bil pri odmerjanju enakih celokupnih dnevnih odmerkov zdravil enak. Za ekvivalentne AUC je pričakovano, da v tkivih dosežajo enako raven koncentracije kot izmerjeni pri tabletah klaritromicina s takojšnjim sproščanjem.

Raziskave na zdravih prostovoljcih so pokazale, da so koncentracije klaritromicina v tekočini epitelijske sluznice (ELF) po aplikaciji odmerka s podaljšanim sproščanjem po 24 urah ostale višje kot 1 µg/ml, po 18 urah pa višje kot 10 µg/ml. Pri večini preiskovancev so bile koncentracije klaritromicina v ELF približno 30-krat večje kot tiste v plazmi, razmerje pa je bilo neodvisno od farmacevtske oblike zdravila in časa ocene. Največje koncentracije v tkivih, ki so presegle 40 µg/ml, so zabeležili pri MR, kar kaže na obsežen privzem klaritromicina v pljučno tkivo. Ta raven daleč presega vrednosti minimalnih

inhibitornih koncentracij (MIK) vseh običajnih zunaj-bolnišničnih respiratornih patogenov.

Klaritromicin se je obsežno kopičil v alveolarnih makrofagih (AM), z AM vrednostmi, ki so bile pri večini preiskovancev približno 100- do 600-krat višje od plazemskih ter 4- do 18-krat višje od tistih v ELF. Medtem ko je bilo koncentracije 14(R)-hidroksiklaritromicina v AM pri nekaterih preiskovancih težko opredeliti in so precej nihale, so bile AM ravni tako pri MR kot IR tabletah na splošno podobne. Koncentracije v AM so bile večje kot koncentracije v plazmi, toda kopičenje je bilo pri presnovku manj obsežno kot pri izhodiščnem zdravilu.

### 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 bakteriostatično, 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.

### Meje za odpornost

#### Klinične meje za odpornost (MIK) po EUCAST 11. 5. 2009 (v 1.3)

		Za vrsto značilne meje za odpornost (S<sub>≤</sub>/R<sub>>)					Meje za odpornost, ki niso značilne za vrsto <sup>1</sup> S<sub>≤</sub>/R<sub>>
		<i>Staphylo-</i> <i>-coccus</i>	<i>Strepto-</i> <i>coccus</i> A,B,C,G	<i>S. pneu-</i> <i>moniae</i>	<i>H.influ-</i> <i>enzae</i>	<i>M.</i> <i>catarr-</i> <i>halis</i>	
<b>Klaritromicin</b> <sup>2,3</sup>	RD	1/2	0,25/0,5	0,25/0,5	1/32 <sup>4</sup>	0,25/0,5	--

1. Meje odpornosti, ki niso značilne za vrsto, so bile določene predvsem na podlagi podatkov o PK/PD in so neodvisne od porazdelitve MIK za posamezne vrste. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mej za odpornost (v tabeli označenih z --). Ker farmakodinamski podatki za izračun kliničnih mej za odpornost na makrolide, linkozamin in streptogramin, ki niso značilne za vrsto, niso trdni, se uporablja oznaka --.

2. Eritromicin se lahko uporablja za določanje občutljivosti ostalih makrolidov (azitromicina, klaritromicina in roksitromicina) za navedene bakterije. Intravensko aplicirani makrolidi delujejo proti *Legionella pneumophila* (MIK eritromicina  $\leq 1$  mg/l za izolate divjega tipa). Makrolidi se uporabljajo za zdravljenje okužb s *Campylobacter jejuni* (MIK eritromicina  $\leq 4$  mg/l za izolate divjega tipa). Azitromicin se uporablja za zdravljenje okužb s *S. typhi* (MIK  $\leq 16$  mg/l za izolate divjega tipa) in s *Shigella* spp.
3. Klaritromicin se uporablja za eradikacijo *H. pylori* (MIK  $\leq 0,25$  mg/l za izolate divjega tipa).
4. Povezava med MIK makrolida pri *H. influenzae* in kliničnim izidom je šibka. Zato so bile meje za odpornost za makrolide in sorodne antibiotike postavljene tako, da je divji tip *H. influenzae* opredeljen kot delno občutljivi.

Prevalenca stopnje pridobljene odpornosti se pri izbrani vrsti lahko spreminja geografsko in časovno. Lokalni podatki o odpornosti so zaželeni, predvsem pri zdravljenju hudih okužb. Kadar je lokalna pojavnost odpornosti taka, da je uporabnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je potrebno pridobiti strokovni nasvet.

Klaritromicin ima močno izražen učinek proti širokemu spektru aerobnih, anaerobnih, po Gramu pozitivnih, po Gramu negativnih in na kisline odpornih bakterij.

Učinkovitost 14(R)-hidroksiklaritromicina je večja kot učinkovitost klaritromicina proti *Haemophilus influenzae*. *In vitro* študije so nakazale dodatno učinkovitost kombinacije 14(R)-hidroksiklaritromicina in klaritromicina proti *H. influenzae*.

<b>1. skupina: občutljivi organizmi</b>		
Gram-pozitivni	Gram-negativni	Drugi
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> skupine F	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>2. skupina: organizmi, pri katerih lahko pridobljena odpornost predstavlja težavo<sup>4</sup></b>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (odporen ali občutljiv <sup>1</sup> za meticilin) <sup>3</sup> <i>Staphylococcus</i> , koagulaza negativni <sup>3</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1,3</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus</i> skupine B, C, G <i>Streptococcus</i> spp.		

<b>3. skupina: naravno odporni organizmi</b>
Enterobacteriaceae Gram negativne paličaste bakterije, ki nimajo sposobnosti fermentacije laktoze
<sup>1</sup> vrste, proti katerim je bila odpornost dokazana v kliničnih preskušanjih (če so občutljive)
<sup>2</sup> vrste z naravno zmerno občutljivostjo
<sup>3</sup> vrste, za katere so opazili visoko stopnjo odpornosti (t.j. več kot 50 %) v eni ali več držav/področij/predelov EU
<sup>4</sup> ≥ 10 % odpornost v najmanj eni državi Evropske unije

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetiko peroralne uporabe klaritromicina s podaljšanim sproščanjem so preučevali pri odraslih bolnikih ter jo primerjali s peroralno uporabo klaritromicina 250 mg in 500 mg s takojšnjim sproščanjem. Pri odmerjanju enakih celokupnih dnevni odmerkov zdravila je bil obseg absorpcije ekvivalenten. Absolutna biološka uporabnost je približno 50 %. Nepričakovanega kopičenja klaritromicina so opazili le malo ali nič in presnova se po večodmerni uporabi pri nobeni živalski vrsti ni spremenila.

Hrana poveča obseg absorpcije, zato je treba tablete s podaljšanim sproščanjem jemati s hrano.

Klaritromicin se dobro absorbira v telesne tekočine in tkiva. Na splošno so koncentracije klaritromicina v tkivih desetkrat višje kot v serumu. Koncentracije klaritromicina so najvišje v jetrih in pljučnem tkivu.

### Porazdelitev

Za zdravilo s podaljšanim sproščanjem veljajo naslednji *in vitro* in *in vivo* podatki, ki temeljijo na odkritju ekvivalentne absorpcije.

*In vitro*: Rezultati raziskav *in vitro* so pokazali, da znaša plazemska vezava klaritromicina na beljakovine pri človeku v povprečju 70 % pri koncentraciji 0,45–4,5 µg/ml. Zmanjšanje vezave na 41 % pri 45,0 µg/ml nakazuje, da lahko mesta vezave postanejo nasičena, vendar se je to primerilo le pri koncentracijah, ki so bile bistveno višje od terapevtskih ravni zdravila.

*In vivo*: Ravni klaritromicina v vseh tkivih, razen v osrednjem živčevju, so bile nekajkrat višje kot ravni zdravila v obtoku. Najvišje koncentracije so zabeležili v jetrih in pljučnem tkivu, kjer bilo razmerje med tkivno in plazemsko koncentracijo 10:20.

Farmakokinetika klaritromicina je nelinearna. Pri netešnih bolnikih, ki so dnevno prejeli 500 mg klaritromicina s podaljšanim sproščanjem, so znašale najvišje plazemske koncentracije klaritromicina in njegovega aktivnega presnovka (14-hidroksiklaritromicin) v stanju dinamičnega ravnovesja 1,3 oziroma 0,48 µg/ml.

Po povečanju odmerka na 1000 mg dnevno so znašale te vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja 2,4 in 0,67 µg/ml.

### **Biotransformacija**

Približno 20 % klaritromicina se takoj presnovi v 14-hidroksiklaritromicin, ki ima podoben biološki učinek kot klaritromicin.

### **Izločanje**

Razpolovni čas izločanja osnovnega zdravila in njegovega presnovka je bil približno 5,3 oziroma 7,7 ur. Očitna razpolovna časa tako klaritromicina kot njegovega hidroksiliranega presnovka sta bila pri večjih odmerkih daljša. Približno 40 % odmerka klaritromicina se izloči v urin, v blato pa približno 30 %.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah s ponavljajočimi odmerki so ugotovili, da je toksičnost klaritromicina odvisna od odmerka in časa zdravljenja. Pri vseh živalskih vrstah so prve znake toksičnosti opazili na jetrih.

Ravni sistemske izpostavljenosti, ki so povezane s toksičnostjo, niso natančno znane, vendar so bili toksični odmerki mg/kg opazno višji kot priporočeni terapevtski odmerki, priporočeni za ljudi.

Mutagenih učinkov klaritromicina v *in vitro* ter *in vivo* študijah niso ugotovili.

Študije plodnosti in reprodukcije na podganah niso pokazale škodljivih učinkov. Študije teratogenosti pri podganah (Wistar in le nekaj Sprague-Dawley), pri zajcih New Zealand White in opicah niso pokazale teratogenosti klaritromicina. Vendar pa je podobna študija pri podganah Sprague-Dawley pokazala nizko (6 %), pojavnost srčno-žilnih nepravilnosti. Študija na dveh miših je razkrila spremenljivo incidenco (3-30 %) pojava volčjega žrela in pri opicah zaostanek v rasti. Dodatno so odkrili toksičnost za mater, ki je lahko bila v hujši obliki, vendar le pri odmerkih, ki so nedvomno toksični za mater.

Dolgoročne študije kancerogenosti na živalih niso bile izvedene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro:  
hipromeloza (E464)  
glicerildibehenat  
povidon  
mikrokristalna celuloza (E460)

stearinska kislina  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
kalcijev stearat  
smukec (E553)  
polisorbat 80 (E433).

Obloga:  
hipromeloza (E464)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
makrogol 400  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
aroma vanilije  
smukec (E553).

## **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.  
Shranjuje v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Zdravilo je na voljo v pretisnih omotih (Alu/Alu folija) v škatli s 5 (1 x 5), 7 (1 x 7), 10 (2 x 5) in 14 (2 x 7) tabletami s podaljšanim sproščanjem.

## **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/99/00887/003-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 04.01.1999  
Datum zadnjega podaljšanja: 09.06.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18.09.2018