

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Fromilid za otroke 25 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

Fromilid za otroke 50 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne suspenzije Fromilid za otroke 25 mg/ml vsebuje 25 mg klaritromicina.

1 ml peroralne suspenzije Fromilid za otroke 50 mg/ml vsebuje 50 mg klaritromicina.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

	zrnca po 25 mg/ml	zrnca po 50 mg/ml
saharoza	331,0 mg/ml	256,5 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno suspenzijo

Zrnca za peroralno suspenzijo po 25 mg/ml so drobna, neenakomerno velika zrnca bele do umazano bele barve, z vonjem po banani.

Zrnca za peroralno suspenzijo po 50 mg/ml so drobna, neenakomerno velika zrnca bele do skoraj bele barve, z vonjem po pomaranči.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe zgornjih dihal (tonzilofaringitis, okužba srednjega ušesa, akutni sinuzitis), okužbe spodnjih dihal (akutni bakterijski bronhitis, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, doma pridobljena pljučnica ter atipična pljučnica), okužbe kože in podkožja, okužbe z mikobakterijami (*Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium leprae*) in preprečevanje razširitve teh okužb pri bolnikih z aidsom ter odstranitev bakterije *Helicobacter pylori* pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku ali želodcu (vedno v kombinaciji z drugimi zdravili).

Zdravilo Fromilid zrnca za peroralno suspenzijo se uporablja pri otrocih od 6 mesecev do 12 let.

Upoštevati je treba uradne smernice o primerni uporabi protibakterijskih zdravil

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### Pediatrična populacija

Otrokom, mlajšim od 12 let, dajemo peroralno suspenzijo, običajno 15 mg/kg telesne mase na dan v dveh odmerkih.

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.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Za zdravljenje in preprečevanje razširitve okužbe z bakterijo *Mycobacterium avium* complex otrokom dajemo 15 mg/kg na dan v dveh odmerkih. Največji dnevni odmerek za otroke je 1 g. Zdravljenje okužbe z bakterijo *Mycobacterium avium* complex je dolgotrajno. Raziskave o učinkovitosti in varnosti dajanja klaritromicina otrokom, mlajšim od 6 mesecev in otrokom, okuženim z *Mycobacterium avium* complex, mlajšim od 20 mesecev, niso bile opravljene.

Otrokom odmerjamo zdravilo glede na njihovo telesno maso. V tabeli so podane orientacijske vrednosti za odmerjanje.

Telesna masa otrok	Odmerek v ml za peroralno suspenzijo 50 mg/ml (brizga)	Odmerek v ml za peroralno suspenzijo, 25 mg/ml (brizga)	Odmerek v mg
33 kg	2-krat na dan po 5 ml (1)	2-krat na dan po 10 ml (2)	250 mg
24 kg	2-krat na dan po 3,75 ml ( $\frac{3}{4}$ )	2-krat na dan po 7,5 ml ( $1\frac{1}{2}$ )	187,5 mg
16 kg	2-krat na dan po 2,5 ml ( $\frac{1}{2}$ )	2-krat na dan po 5 ml (1)	125 mg
8 kg	2-krat na dan po 1,25 ml ( $\frac{1}{4}$ )	2-krat na dan po 2,5 ml ( $\frac{1}{2}$ )	62,5 mg

Zdravljenje pri pediatrični populaciji običajno traja 5 do 10 dni.

Pri odraslih in otrocih starejšim od 12 let se običajno uporabljajo tablete.

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri blagi in zmerni okvari jeter ni treba spreminjati odmerkov, če je delovanje ledvic normalno.

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

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

Priporočamo, da otrok po zaužitju peroralne suspenzije popije nekaj tekočine. Peroralna suspenzija vsebuje drobna zrnca, ki naj jih otrok ne grize, ker je njihova vsebina grenkega okusa. Za odmerjanje je priložena brizga za peroralno dajanje, na kateri je označena skala od 1 ml do 5 ml z razdelitvijo po 0,2 ml in po 1,25 ml. V eni polni brizgi je 5 ml suspenzije, ki vsebuje 125 mg oz. 250 mg klaritromicina. Brizgo je treba po vsaki uporabi sprati z vodo.

#### *Priprava suspenzije*

Za pripravo 60 ml suspenzije (25 mg/ml oziroma 50 mg/ml) potrebujete 42 ml prečiščene oziroma prekuhane in ohlajene vode. Steklenico pretresite, da se zrnca sprostijo. Prilijte približno  $\frac{1}{2}$  potrebne količine vode. Takoj dobro pretresite, da se vsa vsebina zmeša z vodo, nato dodajte še preostalo količino vode. Ponovno takoj dobro pretresite! Pripravljena suspenzija mora segati do oznake na steklenici.

Peroralna suspenzija po 25 mg/ml je homogena, rumenkasto bele barve, z vonjem po banani.

Peroralna suspenzija po 50 mg/ml je rumenkasto bele barve, z vonjem po pomaranči in vsebuje enakomerno porazdeljena zrnca neenakomerne velikosti.

### **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.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Sočasno jemanje klaritromicina in astemizola, cisaprida, domperidona, pimizida ali terfenadina je kontraindicirano, ker lahko povzroči podaljšanje intervala QT 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 QT (s prirojenim ali dokumentiranim pridobljenim podaljšanjem intervala QT) ali ventrikularno srčno aritmijo, vključno s torsades de pointes v anamnezi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba s tikagrelorom ali z ranolazinom je kontraindicirana.

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

Klaritromicina zaradi tveganja za pojav rbdomiolize ne smemo uporabljati sočasno z zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini), ki se obsežno presnavljajo s pomočjo CYP3A4 npr. z lovastatinom ali s 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 QT).

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

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori* s katerimkoli protimikrobnim zdravilom, npr. s klaritromicinom, lahko vpliva na odpornost mikroorganizmov.

Pri predpisovanju klaritromicina nosečnicam, zlasti v prvih treh mesecih nosečnosti, mora zdravnik 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 okvare, vključno s povišanjem jetrnih encimov, in o primerih hepatocelularnega in/ali holestatičnega hepatitisa (z ali brez zlatenice). Taka okvara 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 skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, vključno z makrolidi, so poročali o psevdomembranskem kolitisu, ki je lahko blag do življenjsko ogrožajoč. Pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, tudi pri klaritromicinu, so poročali o driski, povezani z bakterijo *Clostridium difficile* (CDAD), in sicer od blage driske do življenjsko ogrožajočega kolitisa. Zdravljenje s protibakterijskimi zdravili 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

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

anamnezo, saj poročajo, da se je driska pri nekaterih bolnikih pojavila več kot dva meseca po jemanju protibakterijskih zdravil. 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 aminoglikozidi. Med zdravljenjem in po njem je treba spremljati delovanje ravnotežnega in slušnega organa.

**Srčno-žilni dogodki:** Pri bolnikih zdravljenih z makrolidi, vključno s klaritromicinom, so opazili podaljšanje intervala QT, 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 QT intervala in ventrikularnih aritmij (vključno s torsades de pointes), je uporaba klaritromicina kontraindicirana: pri bolnikih, ki jemljejo astemizol, cisaprid, domperidon, pimoizid in terfenadin; ki imajo hipokalemijo ter pri bolnikih z anamnezo podaljšanja QT 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 QT, razen tistih, ki so kontraindicirana.

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:** 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, hudi akutni kožni neželeni učinki (npr. akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza in z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)), je treba zdravljenje s klaritromicinom takoj prekiniti in nemudoma začeti ustrezno

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 inzulin. Pri sočasnem jemanju klaritromicina in peroralnih antidiabetikov (kot je sulfonilurea) in/ali inzulina lahko pride do znatne hipoglikemije. Priporočljivo je skrbno spremljanje glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Peroralni antikoagulant: 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 z peroralnimi koagulant z neposrednim delovanjem, kot so dabigatran, rivaroksaban in apiksaban, še zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem za krvavitve (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 zdravili kot tudi linkomicinom in klindamicinom.

#### Saharoza

Zdravilo Fromilid za otroke zrnca za peroralno suspenzijo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati teh zdravil.

#### Natrij

Zdravilo Fromilid za otroke 50 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

#### Astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid in terfenadin

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali klaritromicin in cisaprid, so poročali o povečani koncentraciji cisaprida, zaradi česar lahko pride do podaljšanja intervala QT 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 pimizid (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 QT, ventrikularna

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tahikardija, ventrikularna fibrilacija in torsades de pointes (glejte poglavje 4.3). V raziskavi 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 QT, 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 s toksičnostjo ergotamina ali dihidroergotamina, 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 dnevno) je po peroralni aplikaciji midazolama prišlo do 7-kratnega povečanja AUC. 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 rabdomiolizo. Poročali so o primerih rabdomiolize 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) (glejte poglavje 4.5). Bolnike je treba spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov miopatije.

### **Učinki drugih zdravil na klaritromicin**

Zdravila, ki so spodbujevalci 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 spodbujevalca CYP3A4, saj je lahko povečana zaradi klaritromicinovega zaviranja CYP3A4 (glejte tudi ustrezne informacije o zdravilu v zvezi z uporabo zaviralcev 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 naštetih 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 spodbujevalci encimskega sistema citokroma P<sub>450</sub>, kot so efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin in rifapentin, lahko pospešijo presnovo klaritromicina in s tem zmanjšajo njegovo plazemsko koncentracijo, medtem ko povečajo koncentracijo 14-OH-klaritromicina, presnovka, ki je prav tako mikrobiološko aktiven. Ker je mikrobiološko delovanje klaritromicina in 14-OH-klaritromicina različno za različne bakterije, se pričakovani terapevtski učinek pri sočasnem jemanju klaritromicina in spodbujevalcev encimov lahko zmanjša.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### 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), 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-OH-klaritromicina v stanju dinamičnega ravnovesja. Prilaganje odmerka klaritromicina ni potrebno.

### Ritonavir

Farmakokinetična raziskava 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 - OH-klaritromicina je bila skoraj popolnoma zavrta. 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 med 30 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 stopnjevalec z drugimi zaviralci proteaz HIV, vključno z atazanavirjem in sakvinavirjem (glejte poglavje Obojestranske interakcije).

## **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 nevarnosti podaljšanja QT in srčnih aritmij, vključno s ventrikularno tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo in torsades de pointes, kontraindicirana pri bolnikih, ki prejemajo substrate CYP3A: astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid in terfenadin (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Uporaba klaritromicina je kontraindicirana tudi z ergot alkaloidi, 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 povečanja 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.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, disopiramid, ibrutinib, metilprednizolon, midazolam (intravensko), omeprazol, peroralni antikoagulant (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipični antipsihotiki (npr. kvetiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam in vinblastin.

Zdravila, ki povzročajo interakcije prek podobnega mehanizma, ki vključuje druge izoenzime v sistemu citokroma P<sub>450</sub>, so fenitoin, teofilin in valproat.

#### Neposredni peroralni antikoagulant

Peroralni antikoagulant z neposrednim delovanjem dabigatran je substrat za izločevalni prenašalec P-gp. Rivaroksaban in apiksaban se presnavljata z encimom CYP3A4 in sta prav tako substrata za P-gp. Klaritromicin je treba uporabljati previdno, kadar ga bolnik jemlje skupaj s temi učinkovinami, še zlasti pri bolnikih z visokim 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. Prav tako je treba spremljati elektrokardiogram zaradi možnosti podaljšanja intervala QT in serumsko koncentracijo kinidina oziroma dizopiramida.

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

#### Peroralni antidiabetiki / inzulin

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

#### 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 sildenafila, tadalafila ali vardenafila bi verjetno prišlo do povečane izpostavljenosti zaviralcu fosfodiesteraze. Pri sočasnem jemanju s klaritromicinom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka sildenafila, tadalafila oziroma vardenafila.

#### Teofilin, karbamazepin

Rezultati kliničnih raziskav 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 P<sub>450</sub> (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 CYP2D6, bo v prisotnosti zaviralcev CYP3A, kot je klaritromicin, morda treba zmanjšati odmerek tolterodina.



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Pri sočasnem jemanju 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 sočasnem jemanju intravenskega midazolama in klaritromicina je treba bolnika skrbno spremljati, da lahko prilagodimo odmere. Isti previdnostni ukrepi veljajo tudi za druge benzodiazepine, ki se presnavljajo s pomočjo CYP3A, vključno s triazolamom in alprazolamom. Pri benzodiazepinih, ki se ne presnavljajo s pomočjo 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. zaspanost in zmedenost). Zaradi možnosti povečanih farmakoloških učinkov na osrednje živčevje je bolnika priporočljivo spremljati.

### **Druge interakcije**

#### Aminoglikozidi

Pri sočasnem jemanju klaritromicina z drugimi ototoksičnimi zdravili, zlasti 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 so znani zaviralci CYP3A in Pgp. Pri sočasnem jemanju klaritromicina in kolhicina lahko zaviranje Pgp in/ali CYP3A, ki ga povzroča klaritromicin, vodi do povečane izpostavljenosti kolhicinu. Bolnike je treba spremljati zaradi možnosti pojava kliničnih simptomov toksičnosti kolhicina (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

#### Digoksin

Digoksin je domnevno substrat za efluksni prenašalec P-glikoprotein (Pgp). Klaritromicin je znan zaviralec Pgp. Pri sočasnem jemanju klaritromicina in digoksina lahko zaviranje Pgp, 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 jemljejo tablete klaritromicina in zidovudin, lahko pride do zmanjšane koncentracije zidovudina v stanju dinamičnega ravnovesja. Ker se zdi, da klaritromicin vpliva na absorpcijo peroralno zaužitega zidovudina, se lahko tej interakciji v veliki meri izognemo s 4-urnim presledkom med odmerkom klaritromicina in zidovudina. Pri otrocih, okuženih s HIV, ki klaritromicin v obliki suspenzije jemljejo z zidovudinom ali dideoksinozinom, se ta interakcija ne pojavlja. Prav tako je malo verjetna pri dajanju klaritromicina v intravenski infuziji.

#### 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**

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### 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-OH-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 levično okvaro (kreatininski očistek med 30 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 ustrezno obliko klaritromicina. 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, bradikardijo 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.

#### Sakvinavir

Tako klaritromicin kot sakvinavir sta substrata in zaviralca CYP3A in obstajajo dokazi o obojestranski interakciji. Pri sočasnem dajanju klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) in sakvinavirja (mehke želatinaste kapsule, 1200 mg trikrat na dan) 12 zdravim prostovoljcem so bile vrednosti AUC in  $C_{max}$  sakvinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja za 177 oz. 187 % večje kot pri dajanju samega sakvinavirja. 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 raziskav medsebojnega delovanja z mehкими želatinastimi kapsulami morda ne veljajo za učinke, ki se pojavijo pri uporabi sakvinavirja v trdih želatinastih kapsulah. Ugotovitve iz raziskav medsebojnega delovanja, v katerih so uporabili samo sakvinavir, morda ne veljajo za učinke, ki se pojavijo pri zdravljenju s sakvinavirjem in ritonavirjem. Pri sočasnem jemanju sakvinavirja in ritonavirja je treba upoštevati morebitne učinke ritonavirja na klaritromicin.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Raziskave o škodljivih učinkih jemanja klaritromicina med nosečnostjo pri ženskah niso bile opravljene. 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

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 za vožnjo ali upravljanje strojev. Pri upravljanju vozil in strojev je treba upoštevati možnost pojava omotice, vrtoglavice, zmedenosti in izgube orientacije.

#### **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 otrocih, so bolečina v trebuhu, driska, slabost, 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 raziskavah ni bilo bistvene razlike v pogostosti teh neželenih učinkov na prebavilih pri bolnikih s predhodnimi mikobakterijskimi okužbami in bolnikih brez tovrstnih okužb.

##### **b) Povzetek neželenih učinkov v tabelarni obliki**

V spodnji tabeli so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih raziskavah 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 ( $< 1/10\ 000$ ),
- 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 <sup>1</sup> , okužba <sup>2</sup> , vaginalna okužba	pseudomembranski kolitis, erizipel
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, nevtropenija <sup>3</sup> , trombocitemija <sup>2</sup> , eozinofilija <sup>3</sup>	agranulocitoza, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema <sup>4</sup>		preobčutljivost	anafilaktična reakcija, angioedem
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija, zmanjšan apetit	
Psihiatrične motnje	nespečnost	tesnoba, živčnost <sup>2</sup>	psihotična motnja, stanje zmedenosti, depersonalizacija, depresija, izguba

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			orientacije, halucinacije, nenormalne sanje
Bolezni živčevja	disgevizija, glavobol	omotica, zaspanost <sup>5</sup> , tremor	konvulzije, agevizija, parozmija, anozmija, parestezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavičica, poslabšanje sluha, tinitus	gluhost
Srčne bolezni		podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu <sup>6</sup> , palpitacije	torsades de pointes <sup>7</sup> , ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija <sup>7</sup>
Žilne bolezni			krvavitev <sup>8</sup>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa <sup>1</sup>	
Bolezni prebavil	driska <sup>8</sup> , bruhanje, dispepsija, slabost, bolečina v trebuhu	refluksna bolezen požiralnika <sup>1</sup> , gastritis, proktalgija <sup>1</sup> , stomatitis, glositis, napihnjenost trebuha <sup>3</sup> , zaprtje, suha usta, spahovanje, napenjanje	akutni pankreatitis, obarvanje jezika in zob
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	spremenjene vrednosti jetrnih testov	holestaza <sup>3</sup> , hepatitis <sup>3</sup> , povečana koncentracija alanin aminotransferaze, povečana koncentracija aspartat aminotransferaze, povečana koncentracija gama glutamiltransferaze <sup>3</sup>	jetrna odpoved <sup>9</sup> , hepatocelularna zlatenica
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, hiperhidroza	srbenje, koprivnica, makulopapulozni izpuščaj <sup>2</sup>	hudi neželeni učinki na koži (SCAR) (npr. akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)), Stevens-Johnsonov sindrom <sup>4</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>4</sup> , z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), akne
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči <sup>2</sup> , mialgija <sup>1</sup>	rabdomioliza <sup>1,10</sup> , miopatija
Bolezni sečil			ledvična odpoved, intersticijski nefritis
Splošne težave in		slabo počutje <sup>3</sup> , povišana telesna	

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

spremembe na mestu aplikacije		temperatura <sup>2</sup> , astenija, bolečine v prsih <sup>3</sup> , mrzlica <sup>3</sup> , utrujenost <sup>3</sup>	
Preiskave		povečana koncentracija alkalne fosfataze in laktatne dehidrogenaze v krvi <sup>3</sup>	povečanje INR <sup>7</sup> , podaljšanje protrombinskega časa <sup>7</sup> , spremenjena barva urina

<sup>1</sup> neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri tabletah s podaljšanim sproščanjem

<sup>2</sup> neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri zrncih za peroralno suspenzijo

<sup>3</sup> neželeni učinki, o katerih so poročali samo pri tabletah s takojšnjim sproščanjem

<sup>4, 6, 8, 9</sup> glejte točko a

<sup>5, 7, 10</sup> glejte točko c

### c) Opis določenih neželenih učinkov

Pri nekaterih primerih rabdmiolize 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. zaspanost 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.

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. Ni dovolj podatkov, da bi pri bolnikih, mlajših od 18 let, lahko predpisali urnik odmerjanja za uporabo klaritromicina v obliki za intravensko dajanje.

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 mikobakterijskih okužb daljši čas zdravijo z velikimi odmerki klaritromicina, je bilo pogosto težko razlikovati neželene učinke, ki so bili morda povezani s klaritromicinom, od znakov okužbe s HIV ali sočasne bolezni.

Odrasli bolniki, ki so jemali po 1000 mg in 2000 mg klaritromicina na dan, so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: slabost, bruhanje, spremenjeno okušanje, bolečina v trebuhu, driska, izpuščaji, napenjanje, glavobol, zaprtost, motnje sluha, povečana koncentracija serumske glutamat oksaloacetat transaminaze (SGOT) in serumske glutamat piruvat transaminaze (SGPT). Dodatni, manj pogosti učinki so bili dispneja, nespečnost in suha usta. Pri bolnikih, ki so jemali dnevne odmerke po

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1000 mg in 2000 mg, je bila pogostost primerljiva. Pri bolnikih, ki so jemali dnevne odmerke po 4000 mg, 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 krvnih ploščic 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. 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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 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 S 50 podenote ribosomov in zavirajo sintezo beljakovin. Posledica tega je prenehanje normalnega delovanja bakterijske celice. Zaradi zelo različne strukture ribosomov humanih celic ne pride do vezave makrolidov na te ribosome, kar je verjetno vzrok za majhno toksičnost makrolidov pri človeku. Kloramfenikol in linkozamidi pri nekaterih bakterijah tekmujejo z makrolidi za vezavo na P-

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

mestih in zaradi tega pride do antagonističnega delovanja.

Poleg klaritromicina je učinkovit tudi njegov presnovek, 14-hidroksiklaritromicin. Zanj je značilno, da je dvakrat učinkovitejši proti *Haemophilus influenzae* kot sam klaritromicin.

Makrolidi delujejo primarno bakteriostatično, vendar je njihovo delovanje odvisno od količine makrolida, števila prisotnih bakterij in stadija življenjskega ciklusa bakterije v času, ko začnemo dajati antibiotik. Klaritromicin, tako kot ostali makrolidi, lahko deluje tudi baktericidno, in sicer deluje baktericidno 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 MIK.

#### Protibakterijska 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 za klaritromicin

<b>Aerobne, po Gramu pozitivne bakterije</b>	<b>Aerobne, po Gramu negativne bakterije</b>	<b>Anaerobne bakterije</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<b>Po Gramu pozitivne bakterije</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> občutljiv za meticilin	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Pasteurella multocida</i>	<b>Po Gramu negativne bakterije</b>
		<i>Bacteroides</i> spp.
		<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
<b>Drugi mikroorganizmi</b>		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium</i> complex	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Mycobacterium lepra</i>	

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

Evropska mreža za spremljanje bakterijske odpornosti (European Antimicrobial Resistance Surveillance System – EARSS), v kateri sodeluje 28 držav, je v letu 2004 objavila podatke o odpornosti invazivnih sevov bakterije *Streptococcus pneumoniae* za obdobje 1999–2002. Skupna odpornost pnevmokokov proti penicilinu je znašala 10 %, proti eritromicinu 17 %, 6 % pnevmokokov pa je bilo odpornih proti penicilinu in eritromicinu. Odpornost proti penicilinu in eritromicinu je bila večja v južnoevropskih državah, zlasti v Španiji in Franciji, kjer je bila več kot 25-odstotna.

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Klaritromicin je stabilen v prisotnosti želodčne kisline. Biološka uporabnost znaša približno 55 % odmerka, danega *per os*. Hrana lahko upočasni absorpcijo, vendar ne vpliva bistveno na biološko uporabnost klaritromicina. Približno 20 % klaritromicina se hitro presnovi v 14-hidroksiklaritromicin, ki ima podoben biološki učinek kot klaritromicin. Pri zdravih prostovoljcih dosega v serumu proporcionalne koncentracije glede na velikost peroralnih odmerkov. Največje koncentracije v serumu doseže v manj kot 3 urah. Po enkratnem peroralnem odmerku 250 mg klaritromicina, so povprečne koncentracije 0,62 µg/ml do 0,84 µg/ml, po enkratnem odmerku 500 mg klaritromicina pa od 1,77 µg/ml do 1,89 µg/ml. Ustrezne koncentracije 14-hidroksi presnovka so po odmerku 250 mg od 0,4 µg/ml do 0,7 µg/ml, po odmerku 500 mg od 0,67 µg/ml do 0,8 µg/ml. Vrednosti površine pod krivuljo koncentracije in časa ( $AUC \times \text{čas}$ ) so 4 µg/ml  $\times$  h po odmerku 250 mg in 11 µg/ml  $\times$  h po odmerku 500 mg.

Uravnotežena koncentracija se doseže po petem odmerku klaritromicina po 250 mg dvakrat na dan; največja koncentracija klaritromicina je 1 µg/ml, 14-hidroksiklaritromicina pa 0,6 µg/ml.

Pri otrocih, ki dobijo klaritromicin v obliki peroralne suspenzije, in sicer 7,5 mg/kg telesne mase vsakih 12 ur, so največje koncentracije v uravnoteženem stanju od 3 µg/ml do 7 µg/ml, ustrezne koncentracije 14-hidroksi presnovka pa 1 µg/ml do 2 µg/ml.

### Porazdelitev

Makrolidi imajo majhno stopnjo ionizacije in so topni v maščobah, kar omogoča dobro prodiranje v telesne tekočine in tkiva. Na splošno doseže klaritromicin okrog desetkrat večje koncentracije v tkivih kot v serumu. Velike koncentracije najdemo v pljučih (8,8 mg/kg), v tonzilah (1,6 mg/kg), sluznici nosu, koži, slini, alveolarnih celicah, sputumu ter v srednjem ušesu. Volumen porazdelitve klaritromicina po enkratnem odmerku pri zdravih prostovoljcih je po odmerku 250 mg oz. 500 mg 226 do 266 l oziroma 2,5 l/kg. Volumen porazdelitve 14-hidroksiklaritromicina je 304 do 309 l. Vezava klaritromicina na serumske beljakovine je majhna in reverzibilna.

### Biotransformacija in izločanje

Klaritromicin se presnavlja v jetrih. Ugotovili so vsaj 7 presnovkov. Najpomembnejši je 14-hidroksiklaritromicin. Klaritromicin se izloča s sečem kot presnovek ali nespremenjen in v manjšem odstotku z blatom (4 %). Približno 20 % 250-miligramskega odmerka in 30 % 500-miligramskega odmerka, se izloči nespremenjenega s sečem. 10 do 15 % odmerka se izloči s sečem kot 14-hidroksiklaritromicin.

Razpolovna doba klaritromicina pri odmerku 250 mg/12 ur je 3 do 4 ure, pri odmerku 500 mg/12 ur pa 5 do 7 ur.

### Vpliv starosti in bolezni na farmakokinetiko

*Otroci in dojenčki:* Raziskave so pokazale, da je farmakokinetika klaritromicina v odmerku 7,5 mg/kg telesne mase dvakrat na dan pri otrocih podobna farmakokinetiki pri odraslih.

*Ostareli:* rezultati kažejo, da pri ostarelih bolnikih ni treba spreminjati 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 izločanja klaritromicina. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro se je skupno izločanje klaritromicina v primerjavi z zdravimi odraslimi zmanjšalo s 26,5 % na 3,3 %. Te ugotovitve kažejo, da je bolnikom s hudo ledvično okvaro treba zmanjšati odmerek ali podaljšati čas med odmerki.

Uravnotežene koncentracije klaritromicina pri osebah z jetrno okvaro se ne razlikujejo od koncentracij pri zdravih osebah, koncentracije 14-hidroksi presnovka pa so manjše.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti



1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Raziskave so pokazale *majhno* akutno toksičnost klaritromicina pri laboratorijskih živalih. Vrednosti LD<sub>50</sub> so bile od 1,5 g/kg do več kot 5 g/kg po peroralnem dajanju in od 0,7 g/kg do več kot 5,0 g/kg po parenteralnem dajanju.

Ponavljajoči se zelo veliki odmerki (dva do osemkrat večji od največjega odmerka za ljudi) so pokazali, da ima klaritromicin hepatotoksične in nefrotoksične učinke ter škodljive učinke na prebavila. Po prenehanju dajanja zdravila so se spremenjene vrednosti testov delovanja jeter vrnile v normalne.

#### *Plodnost, razmnoževanje 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) niso pokazale teratogenosti klaritromicina pri najvišjih testiranih odmerkih, ki so znašali do 1,5, 2,4 in 1,5-krat MRHD na osnovi mg/m<sup>2</sup> pri zadevnih vrstah. Vendar pa je podobna študija pri podganah Sprague-Dawley pri odmerkih 150 mg/kg (1,5-krat MRHD) pokazala nizko (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/m<sup>2</sup> pri 60-kilogramskem posamezniku. Pri opicah in kunčicah so opazili izgubo zarodkov, vendar le pri odmerkih, ki so bili očitno strupeni za matere.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Zrnca za peroralno suspenzijo po 25 mg/ml

karbomer  
povidon (E1201)  
hipromelozaftalat  
smukec (E553b)  
deviško ricinusovo olje  
ksantanski gumi (E415)  
aroma banane (saharoza)  
citronska kislina (E330)  
kalijev sorbat (E202)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
titanov dioksid (E171)  
saharoza

#### Zrnca za peroralno suspenzijo po 50 mg/ml

karbomer  
povidon (E1201)  
hipromelozaftalat  
smukec (E553b)  
deviško ricinusovo olje  
ksantanski gumi (E415)  
aroma pomaranče (saharoza)  
citronska kislina (E330)  
kalijev sorbat (E202)  
natrijev saharinat (E954)  
amonijev glicirizat

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

neohesperidin dihidrohalkon (E959)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
titanov dioksid (E171)  
saharoza

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

### Rok uporabnosti po pripravi peroralne suspenzije

Pripravljen suspenzija je uporabna 14 dni, če jo shranjujete pri temperaturi do 25 °C.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica (steklo rumenkasto rjave barve hidrolitske odpornosti tipa III po Ph. Eur.), PE zaporka, brizga za peroralno dajanje z valjem in s pokrovčkom iz PE in z batom iz PS (označena je skala od 1 ml do 5 ml z razdelitvijo po 0,2 ml in po 1,25 ml): 25 g zrnca za pripravo 60 ml peroralne suspenzije po 25 mg/ml, v škatli.

Steklenica (steklo rumenkasto rjave barve hidrolitske odpornosti tipa III po Ph. Eur.), PE zaporka, brizga za peroralno dajanje z valjem in s pokrovčkom iz PE in z batom iz PS (označena je skala od 1 ml do 5 ml z razdelitvijo po 0,2 ml in po 1,25 ml): 25 g zrnca za pripravo 60 ml peroralne suspenzije po 50 mg/ml, v škatli.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 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/97/00659/007-008

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

Datum prve odobritve: 7. 3. 1997

1.3.1	Clarithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 3. 2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

6. 10. 2021