

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fromilid 250 mg filmom obložene tablete
Fromilid 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fromilid 250 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 250 mg klaritromicina.

Fromilid 500 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg klaritromicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Fromilid 250 mg filmom obložene tablete
Filmom obložene tablete su ovalne, bikonveksne, blago smeđe-žute boje, dimenzija oko 16 x 7 mm.

Fromilid 500 mg filmom obložene tablete
Filmom obložene tablete su ovalne, bikonveksne, blago smeđe-žute boje, dimenzija oko 20 x 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fromilid filmom obložene tablete namijenjene su za liječenje bakterijskih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na klaritromicin (vidjeti dio 4.4. i 5.1.). Indikacije uključuju:

- infekcije gornjih dišnih putova (tonzilofaringitis, akutni sinusitis),
- infekcije donjih dišnih putova (akutno pogoršanje kroničnog bronhitisa, izvanbolnička upala pluća, te atipična upala pluća),
- infekcije kože i potkožnog tkiva (blage do umjerene težine, kao što su folikulitis, celulitis i erizipel),
- infekcija srednjeg uha,
- uklanjanje bakterije *H. pylori* u bolesnika s ulkusom na dvanaesniku ili želucu (uvijek u kombinaciji s drugim lijekovima).

Fromilid tablete su indicirane za primjenu u odraslih i djece u dobi od 12 godina i starije.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Preporučena doza je 250 mg svakih 12 sati. Za liječenje sinusitisa, težih infekcija i kada je uzročnik infekcije *Haemophilus influenzae* primjenjuje se 500 mg svakih 12 sati.

Za uklanjanje *H. pylori* primjenjuje se 250 mg do 500 mg dva puta na dan, obično 7 dana, zajedno s

H A L M E D
01 - 06 - 2021
ODOBRENO

drugim lijekovima.

Liječenje obično traje 6 do 14 dana.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min, doza klaritromicina se mora smanjiti za pola, tj. 250 mg jednom dnevno ili 250 mg dva puta dnevno kod težih infekcija. Liječenje u takvih bolesnika ne smije trajati duže od 14 dana. U ovoj skupini bolesnika je potrebno primjenjivati Fromilid 250 mg tablete (vidjeti dio 4.3.). Fromilid 250 mg i 500 mg tablete se ne smiju lomiti.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 12 godina

Provedena su klinička ispitivanja s pedijatrijskom suspenzijom klaritromicina u djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Stoga u djece mlađe od 12 godina treba primjenjivati pedijatrijsku suspenziju klaritromicina (granule za oralnu suspenziju).

Način primjene

Tablete se ne smiju lomiti. Bolesnik mora progutati cijelu tabletu uz nešto tekućine.

4.3. Kontraindikacije

Klaritromicin ne smiju uzimati bolesnici koji su preosjetljivi na klaritromicin, druge makrolidne antibiotike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina je kontraindicirana, budući da može rezultirati toksičnošću ergot alkaloida.

Istodobna primjena klaritromicina i oralnog midazolama je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5.).

Istodobna primjena klaritromicina i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5.).

Istodobna primjena klaritromicina i bilo kojeg od sljedećih lijekova je kontraindicirana: astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid, terfenadin, jer može rezultirati produljenjem QT intervala i srčanim aritmijama, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Klaritromicin se ne smije davati bolesnicima s anamnezom produljenja QT intervala (urođeno ili dokumentirano stečeno produljenje QT intervala) ili ventrikularnih srčanih aritmija, uključujući *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Klaritromicin se ne smije davati bolesnicima s poremećajima elektrolita (hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, zbog rizika od produljenja QT-intervalu).

Istodobna primjena klaritromicina s tikagrelorom ili ranolazinom je kontraindicirana.

Klaritromicin se ne smije primjenjivati istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima) koji se ekstenzivno metaboliziraju putem CYP3A4 (lovastatin ili simvastatin), zbog povećanog rizika od nastanka miopatije, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.5.).

Kao i kod drugih jakih inhibitora CYP3A4, klaritromicin se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju kolhicin (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Klaritromicin se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre u kombinaciji s oštećenjem funkcije bubrega.

S obzirom da se Fromilid 500 mg tablete ne smiju lomiti na pola, kontraindicirane su u bolesnika s

klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min. Fromilid 250 mg tablete se mogu primjenjivati u ovoj skupini bolesnika.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučaju teških akutnih reakcija preosjetljivosti, poput anafilaksije, teških kožnih nuspojava (SCAR, engl. *severe cutaneous adverse reactions*) (npr. akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom, toksične epidermalne nekrolize i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)), terapija klaritromicinom se mora smjesta prekinuti te odmah započeti s odgovarajućim liječenjem.

Primjena bilo koje antimikrobne terapije, kao što je klaritromicin, u liječenje *H. pylori* infekcije može rezultirati rezistencijom na lijek.

Liječnik ne smije propisati klaritromicin trudnicama prije no što pažljivo odvaži koristi i rizike, posebno tijekom prva tri mjeseca trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Klaritromicin se uglavnom izlučuje putem jetre. Stoga se antibiotik mora oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Oprez je također potreban pri primjeni klaritromicina u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Uz primjenu klaritromicina zabilježeni su slučajevi disfunkcije jetre, uključujući povećanje vrijednosti jetrenih enzima te hepatocelularni i/ili kolestatski hepatitis, sa ili bez žutice. Ova disfunkcija jetre može biti teška, a obično je reverzibilna. Zabilježeni su slučajevi fatalnog zatajenja jetre (vidjeti dio 4.8.). Neki su bolesnici možda imali već postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. Bolesnike se mora savjetovati da prekinu liječenje i obrate se svom liječniku ako se razviju znakovi i simptomi bolesti jetre, kao što su anoreksija, žutica, tamni urin, svrbež ili osjetljivost abdomena.

Pseudomembranozni kolitis je zabilježen uz gotovo sve antibiotike, uključujući makrolide te može biti u rasponu od blagog do po život opasnog. Proljev povezan s *Clostridium difficile* zabilježen je uz primjenu gotovo svih antibiotika uključujući klaritromicin i može biti u rasponu od blagog proljeva do fatalnog kolitisa. Liječenje antibioticima mijenja normalnu crijevnu floru što može dovesti do prekomjernog rasta *C. difficile*. Mogućnost nastanka proljeva povezanog s *Clostridium difficile* se mora uzeti u obzir u svih bolesnika u kojih se pojavi proljev nakon primjene antibiotika. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu jer je zabilježeno pojavljivanje proljeva povezanog s *Clostridium difficile* i dva mjeseca nakon primjene antibiotika. Stoga se prekid terapije mora razmotriti bez obzira na indicaciju. Potrebno je provesti mikrobiološko testiranje te započeti odgovarajuće liječenje. Potrebno je izbjegavati lijekove koji inhibiraju peristaltiku.

Kod istodobne primjene klaritromicina i kolhicina zabilježena su izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o toksičnosti kolhicina, osobito u starijih osoba, od kojih su se neka javila u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega. Smrtni slučajevi zabilježeni su u nekih od tih bolesnika (vidjeti dio 4.5.). Istodobna primjena klaritromicina i kolhicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Savjetuje se oprez kod istodobne primjene klaritromicina i triazolobenzodiazepina, kao što su triazolam i midazolam (vidjeti dio 4.5.).

Savjetuje se oprez kod istodobne primjene klaritromicina s drugim ototoksičnim lijekovima, posebice s aminoglikozidima. Vestibularnu i auditornu funkciju se mora kontrolirati tijekom i nakon liječenja.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika liječenih makrolidima, uključujući klaritromicin, uočen je produljen QT interval, što odražava učinke na repolarizaciju srca, ukazujući na rizik za razvoj srčane aritmije i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.8.). Zbog povećanog rizika produljenog QT intervala i ventrikularne aritmije (uključujući *torsades de pointes*), primjena klaritromicina je kontraindicirana: u bolesnika koji uzimaju bilo koji od sljedećih lijekova: astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid i terfenadin; u bolesnika koji imaju

H A L M E D
01 - 06 - 2021
ODOBRENO

hipokalemiju te u bolesnika s produljenjem QT intervala ili ventrikularnom srčanom aritmijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3.).

Nadalje, klaritromicin treba koristiti s oprezom u sljedećih bolesnika:

- Bolesnici s koronarnom arterijskom bolešću, teškom srčanom insuficijencijom, poremećajima provođenja ili klinički relevantnom bradikardijom.
- Bolesnici koji istodobno uzimaju druge lijekove povezane s produljenjem QT intervala osim onih koji su kontraindicirani (vidjeti dio 4.5.).

Epidemiološka ispitivanja kojima se istraživao rizik od pojave štetnih kardiovaskularnih ishoda pri upotrebi makrolida dala su različite rezultate. U nekim opservacijskim ispitivanjima utvrđen je rijedak kratkoročni rizik od aritmije, infarkta miokarda i kardiovaskularne smrtnosti povezane s makrolidima, uključujući klaritromicin. Ta je opažanja potrebno razmotriti u odnosu na koristi liječenja prilikom propisivanja klaritromicina.

Pneumonija: S obzirom na razvijanje rezistencije *Streptococcus pneumoniae* na makrolide, važno je izvršiti ispitivanje osjetljivosti prilikom propisivanja klaritromicina za liječenje izvanbolničke pneumonije. Kod bolničke pneumonije, klaritromicin se mora koristiti u kombinaciji s dodatnim odgovarajućim antibioticima.

Blage do umjerene infekcije kože i mekih tkiva: Ove infekcije su najčešće uzrokovane bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, koje mogu biti otporne na makrolide. Stoga je važno provesti ispitivanje osjetljivosti. U slučajevima gdje se ne mogu primjenjivati beta laktamski antibiotici (npr. alergija), drugi antibiotici poput klindamicina mogu biti lijek prvog izbora. Trenutno se smatra da su makrolidi važni samo kod nekih infekcija kože i mekih tkiva, poput onih koje uzrokuje *Corynebacterium minutissimum*, akne vulgaris i erizipel te u situacijama gdje se ne mogu primijeniti penicilinski antibiotici.

Potreban je oprez kod istodobne primjene klaritromicina i lijekova koji induciraju citokrom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5.).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini): Istodobna primjena klaritromicina i lovastatina ili simvastatina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Potreban je oprez kod propisivanja klaritromicina s drugim statinima. Zabilježeni su slučajevi rabdmiolize u bolesnika koji su ove lijekove koristili istodobno. Bolesnike se mora pratiti radi pojave znakova i simptoma miopatije. U situacijama kada se istodobna primjena klaritromicina sa statinima ne može izbjeći, preporučuje se propisivanje najniže postojeće doze statina. Potrebno je uzeti u obzir primjenu statina koji ne ovise o metabolizmu CYP3A (npr. fluvastatin).

Oralni hipoglikemici/inzulin: Istodobna primjena klaritromicina i oralnih hipoglikemika (kao što je sulfonilureja) i/ili inzulina može dovesti do značajne hipoglikemije. Preporučuje se pažljivo kontrolirati koncentraciju glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5.).

Oralni antikoagulansi: Postoji rizik od pojave ozbiljnog krvarenja i znatnog povećanja internacionalno standardiziranog vremenskog raspona pretvaranja protrombina u trombin (INR) i protrombinskog vremena (PV) pri istodobnoj primjeni klaritromicina i varfarina (vidjeti dio 4.5.). INR i PV se mora učestalo kontrolirati za vrijeme istodobne primjene klaritromicina i oralnih antikoagulansa. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s direktnim oralnim antikoagulansima kao što su dabigatran, rivaroksaban i apiksaban, osobito u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.5.).

Dugotrajna upotreba može, kao i kod drugih antibiotika, rezultirati kolonizacijom povećanog broja neosjetljivih bakterija i gljivica. Ako dođe do superinfekcije, treba započeti s odgovarajućom terapijom.

Također treba paziti na mogućnost pojave križne rezistencije između klaritromicina i drugih makrolidnih lijekova, kao i linkomicina i klindamicina.

Lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s porfirijom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Primjena sljedećih lijekova strogo je kontraindicirana zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih učinaka interakcije lijekova:

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid i terfenadin

Povećane razine cisaprida zabilježene su u bolesnika koji su istodobno dobivali klaritromicin i cisaprid. To može dovesti do produljenja QT intervala i srčanih aritmija, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes. Slični učinci uočeni su u bolesnika koji su istodobno uzimali klaritromicin i pimoqid (vidjeti dio 4.3.).

Zabilježeno je da makrolidi mijenjaju metabolizam terfenadina uzrokujući povećanje razina terfenadina, koji se povremeno dovodi u vezu sa srčanim aritmijama, poput produljenja QT intervala, ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije i torsades de pointes (vidjeti dio 4.3.). U jednom ispitivanju provedenom na 14 zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena klaritromicina i terfenadina rezultirala je dvostrukim do trostrukim povećanjem razine acidnog metabolita terfenadina u serumu te produljenjem QT intervala; to nije dovelo do bilo kakvog klinički prepoznatljivog učinka. Slični učinci uočeni su pri istodobnoj primjeni astemizola i drugih makrolida.

Ergotamin/dihidroergotamin

Izvrješća nakon stavljanja lijeka u promet navode da je istodobna primjena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina povezana s akutnom toksičnošću ergot alkaloida koju karakterizira vazospazam, ishemija ekstremiteta i drugih tkiva uključujući središnji živčani sustav. Istodobna primjena klaritromicina i ovih lijekova je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Peroralni midazolam

Kada je midazolam primijenjen istodobno s tabletama klaritromicina (500 mg dvaput dnevno), AUC midazolama se povećao sedam puta nakon peroralne primjene midazolama. Istodobna primjena oralnog midazolama i klaritromicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Kontraindicirana je istodobna primjena klaritromicina s lovastatinom ili simvastatinom (vidjeti dio 4.3.) jer se ovi statini ekstenzivno metaboliziraju putem CYP3A4 enzima, a istodobna primjena s klaritromicinom povećava njihovu koncentraciju u plazmi, što povećava rizik od pojave miopatije, uključujući rabdomiolizu. Zabilježeni su slučajevi pojave rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno uzimali klaritromicin i ove statine. Ako se primjena klaritromicina ne može izbjeći, terapija s lovastatinom ili simvastatinom se mora prekinuti tijekom liječenja klaritromicinom.

Potreban je oprez kod propisivanja klaritromicina sa statinima. U slučajevima kada se istodobna primjena klaritromicina i statina ne može izbjeći preporučuje se propisati najmanju postojeću dozu statina. Može se razmotriti primjena statina čiji je metabolizam neovisan o CYP3A (npr. fluvastatin). Bolesnike se mora pratiti radi pojave znakova i simptoma miopatije.

Učinci drugih lijekova na klaritromicin

Lijekovi koji su induktori CYP3A (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava) mogu potaknuti metabolizam klaritromicina. To može rezultirati subterapijskim razinama klaritromicina dovodeći do smanjene učinkovitosti. Nadalje, možda će biti potrebno kontrolirati razine induktora CYP3A u plazmi koje se mogu povećati uslijed inhibicije CYP3A klaritromicinom (takoder vidjeti informacije o lijeku za primijenjeni CYP3A4 inhibitor).

Istodobna primjena rifabutina i klaritromicina rezultirala je povećanjem razina rifabutina i smanjenjem razina klaritromicina u serumu zajedno s povećanim rizikom pojave uveitisa.

Poznato je ili se sumnja da sljedeći lijekovi utječu na cirkulirajuće koncentracije klaritromicina; možda će biti potrebno razmotriti prilagodbu doze ili primjenu drugog lijeka.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin

Snažni induktori metabolizma citokroma P450 kao što su efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin mogu ubrzati metabolizam klaritromicina te stoga sniziti razine klaritromicina u plazmi, povećavajući pri tom razine 14-OH- klaritromicina, metabolita koji je također mikrobiološki aktivan. Budući da su mikrobiološke aktivnosti klaritromicina i 14-OH- klaritromicina različite za različite bakterije, namijenjeni terapijski učinak može oslabiti tijekom istodobne primjene klaritromicina i induktora enzima.

Etravirin

Etravirin je smanjio izloženost klaritromicinu; međutim povećala se koncentracija djelatnog metabolita, 14-OH-klaritromicina. Budući da 14-OH-klaritromicin ima smanjenu aktivnost naspram *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC), cjelokupna aktivnost naspram ovog patogena može biti promijenjena; stoga je potrebno razmotriti primjenu zamjenskog liječenja *Mycobacterium avium* kompleksa.

Flukonazol

Istodobna primjena 200 mg flukonazola dnevno i 500 mg klaritromicina dva puta dnevno kod 21 zdravog dobrovoljca dovela je do povećanja srednje minimalne koncentracije klaritromicina u stanju dinamičke ravnoteže (C_{min}) za 33% odnosno površine ispod krivulje (AUC) za 18%. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže aktivnog metabolita 14-OH-klaritromicina nisu bile pod značajnim utjecajem istodobne primjene flukonazola. Nije potrebno prilagođavati dozu klaritromicina.

Ritonavir

Farmakokinetičko ispitivanje pokazalo je da je istodobna primjena 200 mg ritonavira svakih osam sati i 500 mg klaritromicina svakih 12 sati rezultirala značajnom inhibicijom metabolizma klaritromicina. Kod istodobne primjene ritonavira, C_{max} (maksimalna koncentracija) klaritromicina povećala se za 31%, C_{min} (minimalna koncentracija) povećala se za 182%, a AUC (površina ispod krivulje) povećala se za 77%. Uočena je gotovo potpuna inhibicija stvaranja 14-OH-klaritromicina. Zbog velike terapijske širine za klaritromicin nije potrebno smanjivati dozu u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, za bolesnike sa oštećenjem funkcije bubrega trebaju se u obzir uzeti sljedeće prilagodbe doze: za bolesnike s klirensom kreatinina od 30 do 60 ml/min dozu klaritromicina potrebno je smanjiti za 50%. Za bolesnike s klirensom kreatinina <30 ml/min dozu klaritromicina potrebno je smanjiti za 75%. Doze klaritromicina veće od 1 g/dan ne smiju se istodobno primjenjivati s ritonaviirom.

Slične prilagodbe doza treba razmotriti u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač s drugim inhibitorima HIV proteaze, uključujući atazanavir i sakvinavir (vidjeti dio ispod, dvosmjerne interakcije lijekova).

Učinak klaritromicina na druge lijekove

Interakcije na bazi CYP3A

Istodobna primjena klaritromicina za koji je poznato da inhibira CYP3A i lijeka koji se primarno metabolizira pomoću CYP3A povezana je s povećanjem koncentracije lijekova što može dovesti do povećanja ili produljenja terapijskih učinaka ili nuspojava istodobno primijenjenog lijeka.

Primjena klaritromicina kontraindicirana je u bolesnika koji dobivaju supstrate CYP3A astemizol, cisaprid, domperidon, pimoizid i terfenadin zbog rizika od produljenja QT intervala i srčanih aritmija, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Primjena klaritromicina također je kontraindicirana s ergot alkaloidima, oralnim midazolamom, inhibitorima HMG CoA reduktaze koji se metaboliziraju uglavnom putem CYP3A4 (npr. lovastatin i simvastatin), kolhicinom, tikagrelorom i ranolazinom (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena klaritromicina i lomitapida je kontraindicirana zbog mogućnosti znatnog povećanja razine transaminaza (vidjeti dio 4.3.).

Potreban je oprez ako se klaritromicin primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da su supstrati CYP3A enzima, osobito ako supstrat CYP3A ima usku terapijsku širinu (npr. karbamazepin) i/ili se opsežno metabolizira tim enzimom. Može se razmotriti prilagodba doziranja, a kad je to moguće, u bolesnika koji istodobno primaju klaritromicin potrebno je pažljivo pratiti serumske koncentracije lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A. Lijekovi ili klase lijekova za koje se zna ili se sumnja da se metaboliziraju istim CYP3A izozimom uključuju (ali ovaj popis nije sveobuhvatan) alprazolam, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, dizopiramid, ibrutinib, metilprednizolon, midazolam (intravenski), omeprazol, oralni antikoagulans (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipični antipsihotici (npr. kvetiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam i vinblastin.

Lijekovi koji stupaju u interakcije sličnim mehanizmima putem drugih izozima unutar sustava citokroma P450 uključuju fenitoin, teofilin i valproat.

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK)

DOAK dabigatran supstrat je za efluksni transporter Pgp. Rivaroksaban i apiksaban se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 i također su supstrati za Pgp. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s ovim lijekovima, osobito u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Antiaritmici

Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet pojave torsades de pointes kod istodobne primjene klaritromicina i kinidina ili dizopiramida. Treba se redovito kontrolirati bolesnikov EKG radi mogućeg produljenja QT intervala tijekom istodobne primjene klaritromicina i navedenih lijekova. Tijekom liječenja klaritromicinom potrebno je kontrolirati razine kinidina i dizopiramida u serumu.

Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet pojave hipoglikemije kod istodobne primjene klaritromicina i dizopiramida. Stoga se razina glukoze u krvi mora pratiti tijekom istodobne primjene klaritromicina i dizopiramida.

Oralni hipoglikemici/inzulin

Kod istodobne primjene određenih oralnih hipoglikemika, poput nateglinida i repaglinida s klaritromicinom može doći do inhibicije CYP3A enzima klaritromicinom što može uzrokovati hipoglikemiju. Preporučuje se pažljivo pratiti razinu glukoze.

Omeprazol

Klaritromicin (500 mg svakih 8 sati) se davao u kombinaciji s omeprazolom (40 mg dnevno) zdravim odraslim ispitanicima. Istodobnom primjenom klaritromicina, koncentracije omeprazola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su se povisile (C_{max}, AUC 0-24 i t_{1/2} za 30%, 89% odnosno 34%). Prosječna 24-satna pH vrijednost u želucu bila je 5,2 kada se omeprazol primjenjivao sam, odnosno 5,7 kada su se istodobno primijenjeni omeprazol i klaritromicin.

Sildenafil, tadalafil i vardenafil

Svaki od ovih inhibitora fosfodiesteraza se metabolizira, barem djelomično, putem CYP3A, a CYP3A se može inhibirati istodobno primijenjenim klaritromicinom. Istodobna primjena klaritromicina sa sildenafilom, tadalafilom ili vardenafilom vjerojatno će rezultirati povećanom izloženošću inhibitoru fosfodiesteraze. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze sildenafil, tadalafila i vardenafila pri istodobnoj primjeni s klaritromicinom.

Teofilin, karbamazepin

Rezultati kliničkih ispitivanja navode da postoji umjereno, no statistički značajno ($p \leq 0,05$) povećanje razina cirkulirajućeg teofilina ili karbamazepina kada se bilo koji od ovih lijekova istodobno koristi s klaritromicinom. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze.

Tolterodin

Primarni put metaboliziranja tolterodina je preko 2D6 izoforma citokroma P450 (CYP2D6). Međutim, u populacijskoj podskupini koja nema CYP2D6, utvrđeni put metaboliziranja je preko CYP3A. U ovoj populacijskoj podskupini, inhibiranje CYP3A rezultira znatno većim koncentracijama tolterodina u serumu. U populaciji sporih CYP2D6 metabolizatora, u prisutnosti CYP3A inhibitora, kao što je klaritromicin, možda će biti potrebno smanjiti dozu tolterodina.

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Kada se midazolam istodobno primijenio s tabletama klaritromicina (500 mg dva puta dnevno), AUC (površina ispod krivulje) midazolama se povećala za 2,7 puta nakon intravenske primjene midazolama te 7 puta nakon oralne primjene. Potrebno je izbjegavati istodobnu oralnu primjenu midazolama i klaritromicina. Ako se istodobno intravenski primjenjuje midazolam s klaritromicinom, bolesnik se mora pažljivo nadzirati zbog prilagodbe doze. Iste mjere opreza treba primijeniti na druge benzodiazepine koji se metaboliziraju pomoću CYP3A, uključujući triazolam i alprazolam. Za benzodiazepine čija eliminacija ne ovisi o CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), klinički značajna interakcija s klaritromicinom je malo vjerojatna.

Postoje postmarketinška izvješća interakcije lijekova i učinaka na središnji živčani sustav (SŽS) (npr. somnolencija i konfuzija) kod istodobne primjene klaritromicina i triazolama. Savjetuje se pratiti bolesnika zbog povećanih farmakoloških učinaka na SŽS.

Interakcije s drugim lijekovima

Aminoglikozidi

Savjetuje se oprez prilikom istodobne primjene klaritromicina s ostalim ototoksičnim lijekovima, posebno s aminoglikozidima (vidjeti dio 4.4.).

Kolhicin

Kolhicin je supstrat i CYP3A i efluksnog transportera, P-glikoproteina (Pgp). Za klaritromicin i druge makrolide poznato je da inhibiraju CYP3A i Pgp. Kada se klaritromicin i kolhicin primjenjuju zajedno, inhibicija Pgp i/ili CYP3A pomoću klaritromicina može dovesti do povećane izloženosti kolhicinu (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Digoksin

Digoksin se smatra supstratom za efluksni transporter, P-glikoprotein (Pgp). Za klaritromicin je poznato da inhibira Pgp. Kada se klaritromicin i digoksin istodobno primjenjuju, inhibicija Pgp klaritromicinom može dovesti do povećane izloženosti digoksinu. Povišene koncentracije digoksina u serumu u bolesnika koji istodobno uzimaju klaritromicin i digoksin također su zabilježene u uvjetima nakon stavljanja lijeka u promet. Neki su bolesnici pokazali kliničke znakove slične toksičnosti digoksina, uključujući potencijalno fatalne aritmije. Koncentracije digoksina u serumu trebaju se pažljivo kontrolirati dok bolesnici istodobno primaju digoksin i klaritromicin.

Zidovudin

Istodobna oralna primjena tableta klaritromicina i zidovudina u odraslih osoba oboljelih od HIV-a može uzrokovati smanjenje koncentracija zidovudina u stanju dinamičke ravnoteže. Budući da klaritromicin utječe na apsorpciju istodobno oralno primijenjenog zidovudina, ovaj se utjecaj može uvelike izbjeći primjenom doza klaritromicina i zidovudina u intervalu od 4 sata između uzimanja pojedinog lijeka. Ova interakcija se ne pojavljuje u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HIV-om koji uzimaju suspenziju klaritromicina sa zidovudinom ili dideoksinozinom. Ova interakcija je malo vjerojatna kada se klaritromicin primjenjuje putem intravenske infuzije.

Fenitoin i valproat

Postoje spontana ili objavljena izvješća o interakcijama CYP3A inhibitora, uključujući klaritromicin s lijekovima za koje se smatralo da se ne metaboliziraju putem CYP3A (npr. fenitoin i valproat). Preporučuje se odrediti razine ovih lijekova u serumu kada se oni istodobno primjenjuju s klaritromicinom. Zabilježene su povećane razine u serumu.

Dvosmjerne interakcije lijekova

Atazanavir

I klaritromicin i atazanavir su supstrati i inhibitori CYP3A te postoji dokaz dvosmjerne interakcije lijekova. Istodobna primjena klaritromicina (500 mg dva puta dnevno) i atazanavira (400 mg jednom dnevno) rezultirala je dvostrukim povećanjem izloženosti klaritromicinu i 70%-tnim smanjenjem izloženosti 14-OH-klaritromicinu, s 28%-tnim povećanjem AUC atazanavira. Zbog velike terapijske širine klaritromicina, nije potrebno smanjiti dozu u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min) dozu klaritromicina treba smanjiti za 50%. Za bolesnike s klirensom kreatinina <30 ml/min dozu klaritromicina treba smanjiti za 75% pomoću odgovarajuće formulacije klaritromicina. Doze klaritromicina veće od 1000 mg na dan ne smiju se istodobno primjenjivati s inhibitorima proteaze.

Blokatori kalcijevih kanala

Kod istodobne primjene klaritromicina i blokatora kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. verapamil, amlodipin, diltiazem) potreban je oprez zbog rizika od pojave hipotenzije. Koncentracije klaritromicina u plazmi kao i blokatora kalcijevih kanala mogu se povećati zbog interakcije. Hipotenzija, bradiaritmije i laktacidoza uočeni su u bolesnika koji istodobno uzimaju klaritromicin i verapamil.

Itrakonazol

I klaritromicin i itrakonazol su supstrati i inhibitori CYP3A, što dovodi do dvosmjerne interakcije. Klaritromicin može povećati razine itrakonazola u plazmi, dok itrakonazol može povećati razine klaritromicina u plazmi. Bolesnike koji istodobno uzimaju itrakonazol i klaritromicin treba pažljivo pratiti radi pojave znakova ili simptoma povećanog ili produženog farmakološkog učinka.

Sakvinavir

I klaritromicin i sakvinavir su supstrati i inhibitori CYP3A te postoji dokaz dvosmjerne interakcije lijekova. Istodobna primjena klaritromicina (500 mg dva puta dnevno) i sakvinavira (meke želatinske kapsule, 1200 mg tri puta dnevno) u 12 zdravih dobrovoljaca rezultirala je vrijednostima AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) i C_{max} (maksimalne koncentracije) sakvinavira u stanju dinamičke ravnoteže koje su bile za 177% i 187% više od onih uočenih kod primjene samog sakvinavira. Vrijednosti AUC i C_{max} klaritromicina bile su približno 40% više od onih uočenih kod primjene samog klaritromicina. Nije potrebno prilagođavati dozu kada se ta dva lijeka istodobno primjenjuju ograničeno vrijeme u dozama, odnosno s formulacijama koje su ispitane. Učinci opaženi tijekom ispitivanja interakcije lijekova s formulacijom meke želatinske kapsule možda neće biti reprezentativni za učinke s formulacijom tvrde želatinske kapsule sakvinavira. Učinci opaženi tijekom ispitivanja interakcije lijekova u kojima se koristio samo sakvinavir možda neće biti reprezentativni za primjenu kombinacije sakvinavira i ritonavira. Kada se sakvinavir istodobno primjenjuje s ritonavirrom, potrebno je obratiti pažnju na potencijalne učinke ritonavira na klaritromicin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene klaritromicina tijekom trudnoće nije utvrđena. Na temelju različitih rezultata dobivenih iz ispitivanja na životinjama i iskustva primjene lijeka u ljudi ne može se isključiti mogućnost štetnih učinaka na embriofetalni razvoj. U nekim je opservacijskim ispitivanjima u kojima se ocjenjivala izloženost klaritromicinu u prvom i drugom tromjesečju trudnoće zabilježen povećan rizik od spontanog pobačaja u odnosu na uporabu drugog ili nijednog antibiotika u istom razdoblju. Dostupna epidemiološka ispitivanja rizika od većih urođenih malformacija uz primjenu makrolida, uključujući klaritromicin, tijekom trudnoće daju oprečne rezultate. Stoga se primjena tijekom trudnoće

ne preporučuje bez pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika.

Dojenje

Sigurnost primjene klaritromicina za vrijeme dojenja novorođenčadi nije utvrđena. Klaritromicin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Procjenjuje se da bi dojenče koje se isključivo doji primilo oko 1,7 % majčine doze klaritromicina prilagođene tjelesnoj težini. Stoga se dojenje ne preporučuje za vrijeme liječenja klaritromicinom.

Plodnost

Studije plodnosti u štakora nisu pokazale nikakve dokaze o štetnim učincima (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o učinku klaritromicina na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima u obzir treba uzeti mogućnost pojave omaglice, vrtoglavice, konfuzije i dezorijentiranosti koji se mogu javiti kod primjene ovog lijeka.

4.8. Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najučestalije i uobičajene nuspojave vezane uz liječenje klaritromicinom u odraslih i u pedijatrijskoj populaciji su: bol u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje i promjene osjeta okusa. Ove nuspojave su obično blagog intenziteta i u skladu su s poznatim sigurnosnim profilom makrolidnih antibiotika (vidjeti odlomak b dijela 4.8.).

Nije bilo značajnijih razlika u pojavi ovih gastrointestinalnih nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja između populacije bolesnika u kojih je prethodno postojala mikobakterijska infekcija i populacije bolesnika u kojih ona nije postojala.

b. Sažeti tablični prikaz nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet s tabletama klaritromicina s trenutnim oslobađanjem, granulama za oralnu suspenziju, praškom za otopine za injekcije, tabletama s produljenim oslobađanjem i tabletama s prilagođenim oslobađanjem.

Reakcije koje se smatraju barem moguće povezanim s primjenom klaritromicina prikazane su po organskim sustavima i učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet; učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti, kada se ozbiljnost može procijeniti.

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije			celulitis ¹ , kandidijaza, gastroenteritis ² , infekcija ³ , vaginalne infekcije	pseudomembranozni kolitis, erizipel
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, neutropenija ⁴ , trombocitemija ³ , eozinofilija ⁴	agranulocitoza, trombocitopenija

HALMED
01 - 06 - 2021
ODOBRENO

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktoidna reakcija ¹ , preosjetljivost	anafilaktična reakcija, angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija, smanjeni apetit	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	anksioznost, nervoza ³	psihotični poremećaji, stanje konfuzije ⁵ , depersonalizacija, depresija, dezorijentiranost, halucinacije, abnormalni snovi
Poremećaji živčanog sustava		disgeuzija, glavobolja	gubitak svijesti ¹ , diskinezija ¹ , omaglica, somniačija ⁵ , tremor	konvulzije, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezija
Poremećaji uha i labirinta			vrtočavica, oštećenje sluha, tinitus	gluhoća
Srčani poremećaji			arest srca ¹ , fibrilacija atrija ¹ , produljeni QT interval na elektrokardiogramu ⁷ , ekstrasistole ¹ , palpitacije	Torsade de pointes, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija
Krvožilni poremećaji		vazodilatacija ¹		hemoragija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			astma ¹ , epistaksa ² , plućna embolija ¹	
Poremećaji probavnog sustava		proljevanje, povraćanje, dispepsija, mučnina, bol u abdomenu	ezofagitis ¹ , gastroezofagealna refluksna bolest ² , gastritis, proktalgija ² , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija ⁴ , konstipacija, suhoća usta, podrigivanje, vjetрови	akutni pankreatitis, promjena boje jezika, promjena boje zubi
Poremećaji jetre i žuči		abnormalni rezultati testova jetrene funkcije	kolestaza ⁴ , hepatitis ⁴ , povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama- glutamilttransferaza ⁴	zatajenje jetre, hepatocelularna žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, hiperhidroza	bulozni dermatitis ¹ , svrbež, urtikarija, makulo- papularni osip ³	teške kožne nuspojave (engl. <i>severe cutaneous adverse reaction</i> , SCAR) (npr. akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)), Stevens-Johnsonov

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
				sindrom, toksična epidermalna nekroliza, osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS), akne
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			mišićni spazam ³ , mišićno-koštana ukočenost ¹ , mialgija ²	rabdomioliza ^{2,6} , miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			povišeni kreatinin u krvi ¹ , povišena urea u krvi ¹	zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	flebitis na mjestu primjene injekcije ¹	bol i upala na mjestu primjene injekcije ¹	malaksalost ⁴ , pireksija ³ , astenija, bol u prsištu ⁴ , zimica ⁴ , umor ⁴	
Pretrage			abnormalan omjer albumina i globulina ¹ , povišena alkalna fosfataza u krvi ⁴ , povišena laktat dehidrogenaza u krvi ⁴	produljen INR, produljeno protrombinsko vrijeme ⁸ , abnormalna boja urina

U Republici Hrvatskoj od istog proizvođača su registrirane sljedeće formulacije: granule za oralnu suspenziju, filmom obložene tablete, tablete s produljenim oslobađanjem.

¹ Nuspojave zabilježene samo za formulaciju prašak za otopinu za injekciju

² Nuspojave zabilježene samo za formulaciju tableta s produljenim oslobađanjem

³ Nuspojave zabilježene samo za formulaciju granula za oralnu suspenziju

⁴ Nuspojave zabilježene samo za formulaciju tableta s trenutnim oslobađanjem

^{5,6} Vidjeti odlomak c)

c. Opis odabranih nuspojava

Flebitis na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, bol na mjestu uboda u krvnu žilu i upala na mjestu injiciranja specifični su za klaritromicin intravensku formulaciju.

U pojedinim zabilježenim slučajevima rabdomiolize, klaritromicin je primjenjivan istodobno sa statinima, fibratima, kolhicinom ili alopurinolom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Zabilježena su izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o interakciji lijekova i učincima na središnji živčani sustav (SZS) (npr. somnolencija i konfuzija) kod istodobne primjene klaritromicina i triazolama. Savjetuje se pratiti bolesnika zbog povećanih farmakoloških učinaka na SZS (vidjeti dio 4.5.).

Zabilježena su rijetka izvješća o pojavi tableta klaritromicina s produljenim oslobađanjem u stolici, od kojih su se mnoge pojavile u bolesnika s anatomskim (uključujući ileostomu ili kolostomu) ili funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima sa skraćenim vremenom pasaže kroz crijeva. U nekoliko izvješća zabilježeni su ostaci tableta u sadržaju proljeva. Preporučuje se bolesnike u kojih su primijećeni ostaci tablete u stolici i u kojih nema poboljšanja stanja prebaciti na drugu formulaciju klaritromicina (npr. suspenziju) ili drugi antibiotik.

Posebna populacija: Nuspojave u bolesnika s narušenim imunološkim sustavom (vidjeti odlomak e).

d. Pedijatrijska populacija

Provedena su klinička ispitivanja uz korištenje pedijatrijske suspenzije klaritromicina u djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Stoga u djece mlađe od 12 godina treba primjenjivati pedijatrijsku suspenziju klaritromicina (Fromilid granule za oralnu suspenziju).

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednaka kao i u odraslih.

e. Druge posebne populacije

Bolesnici s narušenim imunološkim sustavom

U bolesnika s AIDS-om i drugih bolesnika s narušenim imunološkim sustavom koji su liječeni višim dozama klaritromicina kroz duže vremensko razdoblje zbog mikobakterijskih infekcija, često je bilo teško razlučiti nuspojave koje se mogu vezati uz primjenu klaritromicina od znakova primarne bolesti virusa humane imunodeficiencije (HIV) ili druge istodobne bolesti.

U odraslih, najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika liječenih s ukupnim dnevnim dozama od 1000 mg i 2000 mg klaritromicina bile su: mučnina, povraćanje, promjene osjeta okusa, bol u abdomenu, proljev, osip, vjetrovi, glavobolja, konstipacija, poremećaj sluha, povećanje razine AST i ALT u serumu. Dodatne manje učestale nuspojave uključivale su dispneju, nesanicu i suha usta. Incidencija je bila usporediva za bolesnike liječene s 1000 mg i 2000 mg, ali je općenito bila 3 do 4 puta učestalija u bolesnika koji su primali ukupnu dnevnu dozu od 4000 mg klaritromicina.

U bolesnika s narušenim imunološkim sustavom, procjene laboratorijskih vrijednosti izvršene su analizom onih vrijednosti koje su bile izrazito abnormalne (tj. izrazito visoke ili niske) za navedeni test. Na temelju ovih kriterija, oko 2% do 3% bolesnika koji su primali 1000 mg ili 2000 mg klaritromicina dnevno imalo je izrazito abnormalno povećane razine AST-a i ALT-a u serumu te abnormalno nizak broj leukocita i trombocita. Niži postotak bolesnika u ove dvije skupine doziranja također je imao povećane razine ureje u krvi. Neznatno viša incidencija abnormalnih vrijednosti opažena je u bolesnika koji su dnevno primali 4000 mg za sve parametre osim za leukocite.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Izvješća navode da se kod unosa velikih količina klaritromicina može očekivati izazivanje gastrointestinalnih simptoma. Jedan bolesnik s anamnezom bipolarnog poremećaja unio je osam grama klaritromicina i u njega se javio izmijenjen mentalni status, paranoidno ponašanje, hipokalemija i hipoksemija.

Nuspojave koje prate predoziranje moraju se liječiti brzim uklanjanjem neapsorbiranog lijeka i potpornim mjerama. Kao i kod drugih makrolida, ne očekuje se značajniji utjecaj hemodijalize ili peritonealne dijalize na razinu klaritromicina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, makrolidni antibiotici, ATK oznaka: J01FA09

Mehanizam djelovanja

Makrolidi se reverzibilno vežu na P-mjesto podjedinice ribosoma S50 i koče sintezu bjelančevina,

H A L M E D
01 - 06 - 2021
ODOBRENO

ovisno o ribonukleinskoj kiselini (RNK). Sprječavaju transpeptidaciju (produljivanje lanca bjelančevine) i/ili translokaciju (prijenos aminokiselina s prijenosne RNK na glasničku RNK). Budući da ne dolazi do stvaranja važnih peptida, dolazi do isključivanja funkcije bjelančevina i prekida normalnog rada stanice.

Zbog vrlo različite strukture ribosoma ne dolazi do vezanja na ribosome eukariotske stanice, što je vjerojatno uzrok vrlo male toksičnosti makrolida u ljudi. Kloramfenikol i linkozamidi kod nekih se bakterija natječu s makrolidima za vezanje na P-mjestima i zbog toga dolazi do antagonističkog djelovanja.

Makrolidi primarno djeluju bakteriostatski, a njihovo je djelovanje ovisno o količini makrolida, broju prisutnih bakterija i stadiju životnog ciklusa bakterije u trenutku kada se počeo davati antibiotik. Klaritromicin, kao i ostali makrolidi, može djelovati i baktericidno. Baktericidno djeluje na bakterije *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*. Dosadašnja istraživanja s eritromicinom pokazuju da je najbolji pokazatelj za prognoziranje djelotvornosti makrolida vrijeme koncentracije tog antibiotika iznad MIK (minimalna inhibicijska koncentracija).

Antibakterijska djelotvornost

Klaritromicin djeluje bakteriostatski i baktericidno na brojne klinički značajne Gram pozitivne i Gram negativne bakterije koje mogu biti aerobi, anaerobi ili fakultativni anaerobi, druge bakterije (mikoplazme, ureaplazme, klamidije, legionele) te atipične mikobakterije. Osjetljivost *in vitro* je geografski različita, a postoje i razlike u laboratorijskim metodama.

Tablica 1. Bakterije osjetljive na klaritromicin

Aerobne, Gram pozitivne bakterije	Aerobne, Gram negativne bakterije	Anaerobne bakterije
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Bordetella pertussis</i>	Gram pozitivne bakterije
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Eubacterium</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gram negativne bakterije
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Bacteroides</i> spp.
	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
		<i>Prevotella melaninogenica</i>
Drugi mikroorganizmi		
<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>	

Tablica 2. Djelotvornost klaritromicina *in vitro* (MIK u mg/ml)

Mikroorganizam	Klaritromicin MIK 90 (µg/ml)	Mikroorganizam	Klaritromicin MIK 90 (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin	0,125	<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,125
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,015	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,015 - 0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,015	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,03 - 0,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,06	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,025 - 1,0
<i>Streptococcus viridans</i>	0,03	<i>Helicobacter pylori</i>	0,03
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	<i>Mycobacterium avium</i> (kod AIDS-a)	16
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,25	<i>Mycobacterium avium</i> (ne	8-16

		kod AIDS-a)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,5	<i>Mycobacterium kansasii</i>	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	2	<i>Mycobacterium xenopi</i>	0,25 - 0,5
<i>Legionella pneumophila</i>	0,25	<i>Mycobacterium chelonae</i>	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	<i>Mycobacterium abscessus</i>	1
<i>Bordetella pertussis</i>	0,03		
<i>Bacteroides fragilis</i>	2		
<i>Cl. perfringens</i>	0,5		
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,03		

Za određivanje osjetljivosti bakterija na klaritromicin koristi se standardni postupak koji se temelji na dilucijskoj metodi. Mikroorganizam je osjetljiv na klaritromicin ako je njegova MIK $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, srednje osjetljiv ako je MIK $4 \mu\text{g/ml}$ i otporan ako je MIK $\geq 8 \mu\text{g/ml}$. Za *H. influenzae* vrijedi da je osjetljiv ako je MIK $\leq 8 \mu\text{g/ml}$.

U tom standardiziranom postupku kontrolni je mikroorganizam *S. aureus* ATCC 29213 koji mora imati MIK od 0,12 $\mu\text{g/ml}$ do 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Za ispitivanje osjetljivosti mikobakterija i bakterije *H. pylori* postoji više metoda koje pak nisu standardizirane.

Utjecaj klaritromicina na crijevnu mikrofloru

Učinak klaritromicina na mikrofloru određivan je na zdravim dobrovoljcima koji su dobivali po 250 mg klaritromicina dvaput na dan tijekom 7 dana. Za vrijeme ispitivanja nisu opažene značajne promjene u broju stafilokoka, mikrokoka, enterokoka, aerobnih difteroida, aerobnih koka, eubakterija, klostridija i veilonela. Srednje inhibiran bio je rast kolonije streptokoka, Gram negativnih crijevnih bakterija, laktobacila, bifidobakterija i *Bacteroides* spp. U dvaju dobrovoljaca došlo je do razmnožavanja *Candida albicans*.

Otpornost na makrolide

Otpornost pneumokoka na makrolide u Europi raste; godine 1996. kretala se od 2,7% do 40,6%. Otpornost *S. pyogenes* je većinom manja od 5%. Iste je godine otpornost *S. aureus* na eritromicin bila 6,9%. Otpornost *H. influenzae* na azitromicin, a time vjerojatno i na klaritromicin je u Sloveniji do 3,6%-tna. Samo je rijetka otpornost *M. catarrhalis* i *C. dyptheriae*. Otpornost se vrlo rijetko javlja kod mikoplazmi i *Chlamydiae pneumoniae*. Postoji visok stupanj križne otpornosti između eritromicina i klaritromicina, što u praksi znači da se smatra da su bakterije koje su *in vitro* otporne na eritromicin otporne i na klaritromicin, sve dok se ne napravi antibiogram.

Primarna otpornost Gram negativnih bakterija kao što su enterobakterije, *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. vjerojatno se temelji na relativnoj nepropusnosti vanjske stanične membrane za antibiotike. Stečeni mehanizmi otpornosti bakterija na makrolide su sljedeći:

- pojačano odstranjivanje antibiotika iz bakterija (*S. epidermidis*),
- enzimski inaktivacija (esteraze, fosfotransferaze, *E. coli*, *P. aeruginosa*),
- promjena ciljnog mjesta vezanja makrolida; taj je mehanizam najčešći.

Otpornost može biti konstitutivna i inducibilna. Konstitutivna znači križnu otpornost na sve makrolide, uključujući linkozamide i streptogramin tip B (MLS_B). Kod inducibilne otpornosti sojevi bakterija otporni su samo na makrolide koji imaju 14-člani laktonski prsten (eritromicin, roksitromicin, klaritromicin) i 15-člani (azitromicin), ali nisu otporni prema 16-članim makrolidima (spiramicin, josamicin, midekamicin, miokamicin), linkozamidima i streptograminu B. Otpornost na MLS_B nalazimo kod bakterija *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium* spp. i *Bacteroides* spp.

Mehanizam otpornosti povećanim odstranjivanjem antibiotika ustanovljen je kod *S. epidermidis* i nedavno kod brojnih streptokoka s fenotipom M. Oni su otporni na 14- i 15-člane makrolide, ali ne na 16-člane, linkozamide i streptogramin B. Za pojavu otpornosti odgovorni su geni (mef A i mef E) koji kodiraju nastanak tog fenotipa bakterija.

Ti se geni često mogu ustanoviti kod *S. pyogenes*, *S. agalactiae* i *S. pneumoniae*. Pojedine bakterije razvijaju otpornost na više različitih mehanizama.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Klaritromicin je stabilan u prisutnosti želučane kiseline. Bioraspoloživost iznosi otprilike 55% doze uzete per os. Hrana može usporiti apsorpciju, međutim ne utječe bitno na bioraspoloživost klaritromicina. Približno 20% klaritromicina brzo se metabolizira u 14-hidroksiklaritromicin koji ima sličan biološki učinak kao klaritromicin. U zdravih dobrovoljaca u serumu dostiže proporcionalne koncentracije s obzirom na veličine oralnih doza. Najveće koncentracije u serumu dostiže za manje od 3 sata. Nakon jednokratne oralne doze od 250 mg klaritromicina, prosječne su koncentracije 0,62 µg/ml do 0,84 µg/ml, a nakon jednokratne doze od 500 mg klaritromicina kreću se od 1,77 µg/ml do 1,89 µg/ml. Odgovarajuće koncentracije 14-hidroksi metabolita su nakon doze od 250 mg od 0,4 µg/ml do 0,7 µg/ml, nakon doze od 500 mg od 0,67 µg/ml do 0,8 µg/ml. Vrijednosti površine ispod krivulje koncentracije i vremena (AUC x vrijeme) su 4 µg/ml x h nakon doze od 250 mg i 11 µg/ml x h nakon doze od 500 mg.

Nakon više doza od 250 mg klaritromicina, dvaput na dan, postiže se uravnotežena koncentracija klaritromicina 1 µg/ml, a 14-hidroksiklaritromicina 0,6 µg/ml.

U djece koja klaritromicin primaju u obliku oralne suspenzije i to 7,5 mg/kg tjelesne mase svakih 12 sati, najveće su koncentracije u stanju ravnoteže od 3 µg/ml do 2 µg/ml, a odgovarajuće koncentracije 14-hidroksi metabolita 1 µg/ml do 2 µg/ml.

Distribucija

Makrolidi imaju mali stupanj ionizacije i topljivi su u mastima, što omogućuje dobro prodiranje u tjelesne tekućine i tkiva. Općenito, klaritromicin postiže oko deset puta veće koncentracije u tkivima nego u serumu. Visoke koncentracije se nalaze u plućima (8,8 mg/kg), u tonzilama (1,6 mg/kg), sluznici nosa, koži, slini, alveolarnim stanicama, sputumu te u srednjem uhu. Volumen raspodjele klaritromicina nakon jednokratne doze u zdravih dobrovoljaca iznosi nakon doze od 250 mg odnosno 500 mg, 226 do 266 l odnosno 2,5 l/kg. Volumen raspodjele 14-hidroksiklaritromicina je 304 do 309 l. Vežanje klaritromicina na serumske bjelancevine je malo i reverzibilno.

Biotransformacija

Klaritromicin se metabolizira u jetri. Ustanovljeno je barem 7 metabolita. Najvažniji je 14-hidroksiklaritromicin. Klaritromicin se izlučuje urinom kao metabolit ili nepromijenjen te u manjem postotku stolicom (4%). Približno 20% 250-miligramske i 30% 500-miligramske doze izlučuje se nepromijenjeno urinom. Urinom se izlučuje i 10 do 15% doze kao 14-hidroksiklaritromicin. Poluvrijeme eliminacije klaritromicina kod doze od 250 mg/12 sati iznosi 3 do 4 sata, a kod doze od 500 mg 5 do 7 sati.

Eliminacija

Djeca i dojenčad: istraživanja su pokazala da je farmakokinetika klaritromicina u dozi od 7,5 mg/kg tjelesne mase dvaput na dan slična farmakokinetici u odraslih osoba.

Stariji: Rezultati pokazuju da u starijih osoba nije potrebno mijenjati dozu, osim ako imaju teško oštećenje funkcije bubrega.

Utjecaj bolesti na farmakokinetiku

Nakon uzimanja 200 mg klaritromicina, u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega, u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, opaženo je povećanje vršne koncentracije i AUC te pad izlučivanja klaritromicina. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega smanjilo se ukupno izlučivanje klaritromicina u usporedbi sa zdravim odraslima od 26,5% na 3,3%. Ti rezultati pokazuju da je bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno smanjiti dozu ili produljiti razmak između doza.

Uravnotežene koncentracije klaritromicina u osoba s oštećenjem funkcije jetre ne razlikuju se od koncentracija u zdravih osoba, a koncentracije 14-hidroksiklaritromicina su niže.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja akutne toksičnosti pokazala su malu toksičnost klaritromicina u laboratorijskih životinja. LD₅₀ su bile od 1,5 do više od 5 g/kg nakon oralne doze i od 0,7 do više od 5,0 g/kg nakon parenteralne doze. Ponovljena primjena velikih doza pokazala je da klaritromicin ima hepatotoksične i nefrotoksične učinke te štetne učinke na probavne organe.

Plodnost, reprodukcija i teratogenost

Ispitivanja provedena na štakorima kod oralnih doza do 500 mg/kg dnevno (najveća doza povezana s otvorenim bubrežnom toksičnošću) nisu pokazala nikakve dokaze o štetnim učincima vezanim uz klaritromicin na plodnost muškaraca. Ova doza odgovara ekvivalentnoj dozi za ljude (HED) od približno 5 puta najveće preporučene doze za ljude (MRHD), na osnovi mg/m² za pojedince od 60 kg.

Studije plodnosti i reprodukcije na ženkama štakora pokazala su da dnevna doza od 150 mg/kg/dan (najveća ispitana doza) nije uzrokovala štetne učinke na ciklus estrusa, plodnost, okot i broj te održivost potomstva. Studije oralne teratogenosti na štakorima (Wistar i Sprague-Dawley), zečevima (novozelandski bijeli) i cinomolgus majmunima nisu pokazale nikakvu teratogenost klaritromicina u najvišim ispitivanim dozama do 1,5, 2,4 i 1,5 puta većim od MRHD na temelju mg/m² dotične vrste. Međutim, slična studija na Sprague-Dawley štakorima pokazala je nisku (6%) incidenciju kardiovaskularnih poremećaja, za koje se smatra da nastaju uslijed spontane ekspresije genskih promjena. Dvije studije na miševima otkrile su varijabilnu incidenciju (3-30%) rascjepa nepca na oko 5 puta više od MRHD-a, na temelju mg/m² za pojedinca od 60 kg. Gubitak embrija opažen je u majmuna, ali samo u dozama koje su bile jasno toksične za majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
škrob, prethodno geliran
polakrilikalij
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza
talk
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

H A L M E D
01 - 06 - 2021
ODOBRENO

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Al): 14 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fromilid 250 mg filmom obložene tablete: HR-H-431870434

Fromilid 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-287481891

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30.10.1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. veljače 2021.

H A L M E D
01 - 06 - 2021
ODOBRENO