

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Klaritromicin Krka 250 mg filmom obložene tablete
Klaritromicin Krka 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

250 mg: Svaka filmom obložena tableta sadrži 250 mg klaritromicina.
500 mg: Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg klaritromicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

250 mg: ovalne, bikonveksne, blago smečkasto-žute filmom obložene tablete dužine 15 do 15,2 mm i širine 8 mm.

500 mg: ovalne, bikonveksne, blago smečkasto-žute filmom obložene tablete dužine 19,5 do 19,8 mm i širine 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Klaritromicin Krka filmom obložene tablete su indicirane u odraslih i djece od navršene 12. godine za liječenje sljedećih bakterijskih infekcija, kada su one uzrokovane bakterijama osjetljivim na klaritromicin (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- bakterijski faringitis
- blaga do umjerena izvanbolnički stečena pneumonija
- akutni bakterijski sinusitis (odgovarajuće dijagnosticiran)
- akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa
- blage do umjereno teške infekcije kože i mekog tkiva
- u odgovarajućoj kombinaciji s drugim antibakterijskim terapijskim režimima te odgovarajućim antiulkusnim lijekom u eradikaciji *Helicobacter Pylori* u bolesnika koji imaju ulkus povezan s *Helicobacter Pylori* (vidjeti dio 4.2).

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje Klaritromicin Krka filmom obloženih tableta ovisi o vrsti i jačini infekcije i u svakom slučaju mora biti definiran od strane liječnika.

Bolesnici s infekcijama dišnog sustava/kože i mekog tkiva:

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

Uobičajena preporučena doza klaritromicina u odraslih je jedna tableta od 250 mg dvaput na dan. Kod težih infekcija se doza može povećati na 500 mg dvaput na dan. Uobičajeno trajanje terapije je 6 do 14 dana.

H A L M E D
18 - 04 - 2024
ODOBRENO

Djeca mlađa od 12 godina:

Primjena klaritromicin tableta nije ispitivana u djece mlađe od 12 godina. U djece od 6 mjeseci do 12 godina klinička ispitivanja provedena su s klaritromicinom u obliku suspenzije za pedijatrijsku primjenu. Zbog toga bi djeca mlađa od 12 godina trebala koristiti klaritromicin u obliku suspenzije za pedijatrijsku primjenu (granule za oralnu suspenziju).

Eradikacija *H. pylori* u bolesnika s duodenalnim ulkusom (odrasli):

Uobičajeno trajanje liječenja je 6 do 14 dana.

Trojna terapija:

Klaritromicin (500 mg) dvaput dnevno i lanzoprazol 30 mg dvaput dnevno treba davati s amoksicilinom 1000 mg dvaput dnevno.

Trojna terapija:

Klaritromicin (500 mg) dvaput dnevno i lanzoprazol 30 mg dvaput dnevno treba davati s metronidazolom 400 mg dvaput dnevno.

Trojna terapija:

Klaritromicin (500 mg) dvaput dnevno i omeprazol 40 mg dnevno treba davati s amoksicilinom 1000mg dvaput dnevno ili metronidazolom 400 mg dvaput dnevno.

Trojna terapija:

Klaritromicin (500 mg) dvaput dnevno treba davati s amoksicilinom 1000 mg dvaput dnevno i omeprazolom 20 mg dnevno.

Dvojna terapija:

Uobičajena doza klaritromicina je 500 mg triput na dan. Klaritromicin je potrebno primjenjivati u kombinaciji s omeprazolom u dozi od 40 mg jednom na dan. U pivotalnom ispitivanju omeprazol se primjenjivao u dozi od 40 mg jednom na dan, tijekom 28 dana. U provedenim suportivnim ispitivanjima omeprazol se primjenjivao u dozi od 40 mg jednom na dan tijekom 14 dana.

Treba uzeti u obzir nacionalne smjernice za eradikaciju *H. pylori*.

Starije osobe: kao za odrasle.

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, u kojih je klirens kreatinina manji od 30 ml/min, dozu klaritromicina treba smanjiti na pola, tj. 250 mg jednom na dan ili kod težih infekcija 250 mg dva puta na dan. U ovih bolesnika liječenje ne smije trajati dulje od 14 dana.

Način primjene

Tabletu je potrebno progutati cijelu s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Klaritromicin Krka filmom obložene tablete mogu se dati neovisno o hrani.

4.3 Kontraindikacije

Klaritromicin je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar 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 (vidjeti dio 4.5).

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

Kontraindicirana je istodobna primjena klaritromicina i bilo koje od sljedećih djelatnih tvari:

H A L M E D
18 - 04 - 2024
ODOBRENO

astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid i terfenadin jer može uzrokovati produljenje QT intervala i pojavu aritmija, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i *Torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Klaritromicin se ne smije davati bolesnicima koji u anamnezi imaju produljenje QT intervala (kongenitalno ili potvrđeno stečeno produljenje QT intervala) ili ventrikularnu aritmiju, uključujući *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Klaritromicin se ne smije primjenjivati u bolesnika s poremećajima elektrolita (hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom, zbog rizika od produljenja QT intervala).

Istodobna primjena s tikagrelorom, ivabradinom ili ranolazinom je kontraindicirana.

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

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

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

Klaritromicin se ne smije koristiti u bolesnika koji istodobno imaju teško zatajenje jetre u kombinaciji s oštećenjem funkcije bubrega.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena bilo koje antimikrobne terapije, kao što je klaritromicin, u liječenju *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).

Potreban je oprez u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Klaritromicin se uglavnom metabolizira putem jetre. Zbog toga je potreban oprez pri primjeni klaritromicina u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Oprez je potreban i 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 liječniku ako se razviju znakovi i simptomi bolesti jetre kao što su anoreksija, žutica, tamni urin, pruritis i/ili osjetljivost trbuha na dodir.

Pseudomembranozni kolitis je zabilježen kod primjene gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući makrolide, a s obzirom na težinu varira od blagog do opasnog po život. Dijareja povezana s *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile-associated diarrhea*, CDAD) zabilježena je također kod primjene gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući i klaritromicin, a s obzirom na težinu može varirati od blage dijareje do smrtonosnog kolitisa. Liječenje antibakterijskim lijekovima mijenja normalnu floru debelog crijeva, što može dovesti do pretjeranog rasta *C. difficile*. Mogući CDAD treba uzeti u obzir u svih bolesnika u kojih se dijareja pojavi nakon primjene antibiotika. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu s obzirom da su prijavljene pojave CDAD i dva mjeseca nakon prestanka uzimanja antibakterijskih lijekova. Stoga treba razmotriti mogućnost prekida terapije klaritromicinom, bez obzira na indikacije. Potrebno je napraviti mikrobiološku obradu i započeti odgovarajuće liječenje.

Lijekove koji inhibiraju peristaltiku treba izbjegavati.

Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o toksičnosti kolhicina kod istodobne primjene klaritromicina i kolhicina, osobito u starijih bolesnika, od kojih su neka zabilježena i u bolesnika s insuficijencijom bubrega. U nekih od ovih bolesnika zabilježeni su smrtni slučajevi (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena klaritromicina i kolhicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

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

Oprez se preporučuje kod istodobne primjene klaritromicina s drugim ototoksičnim lijekovima, osobito s aminoglikozidima. Praćenje vestibularnih i auditivnih funkcija treba provoditi 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 torsade de pointes (vidjeti dio 4.8.). Zbog povećanog rizika produljenog QT intervala i ventrikularne aritmije (uključujući torsade 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 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 je potrebno 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* (eritrazma), akne vulgaris i erizipel te u situacijama gdje se ne mogu primijeniti penicilinski antibiotici.

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

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 rhabdomiolize u bolesnika koji su ove lijekove koristili istodobno. Bolesnike se mora pratiti zbog moguće 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) (vidjeti dio 4.5).

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

Oralni antikoagulansi: Postoji rizik od pojave ozbiljnog krvarenja i znatnog povećanja internacionalnog normaliziranog omjera (INR) i protrombinskog vremena (PV) pri istodobnoj primjeni klaritromicina i varfarina (vidjeti dio 4.5). INR i PV je potrebno učestalo kontrolirati za vrijeme istodobne primjene klaritromicina i oralnih antikoagulansa (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s direktnim oralnim antikoagulansima kao što su dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban, osobito u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Dugotrajna upotreba može, kao i kod drugih antibiotika, rezultirati kolonizacijom povećanim brojem 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.

Natrij:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

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, pimoziđ i terfenadin

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

Zabilježeno je da makrolidi mijenjaju metabolizam terfenadina uzrokujući povećanje razina terfenadina, koji se povremeno dovodi u vezu sa srćanim 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 kiselog metabolita terfenadina u serumu te produljenjem QT intervala što nije dovelo do bilo kakvog klinički prepoznatljivog učinka. Slični učinci uočeni su pri istodobnoj primjeni astemizola i drugih makrolida.

Ergotamin/dihidroergotamin

Izvjješća nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju 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.

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

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 pratiti razine induktora CYP3A u plazmi koje se mogu povećati uslijed inhibicije CYP3A klaritromicinom (također 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 koncentracije klaritromicina u cirkulaciji; možda će biti potrebno razmotriti prilagodbu doze klaritromicina 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 protiv *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC), cjelokupna aktivnost protiv 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%. Istodobna primjena flukonazola nije značajno utjecala na koncentracije aktivnog metabolita 14-OH-klaritromicina u stanju dinamičke ravnoteže. 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 povećao se za 31%, C_{min} (minimalna koncentracija) povećao se za 182%, a AUC se povećao 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 s 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 može biti povezana s povećanjem koncentracije lijekova što može dovesti do povećanja ili produljenja terapijskih učinaka i nuspojava istodobno primijenjenog lijeka.

Primjena klaritromicina kontraindicirana je u bolesnika koji dobivaju supstrate CYP3A astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid 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 midazolomom, inhibitorima HMG CoA reduktaze koji se metaboliziraju uglavnom putem CYP3A4 (npr. lovastatin i simvastatin), kolhicinom, tikagrelorom, ivabradinom i ranolazinom (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 antikoagulansi (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 i edoksaban su supstrati 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 o pojavi *torsades de pointes* kod istodobne primjene klaritromicina i kinidina ili dizopiramida. Treba pratiti 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 o pojavi hipoglikemije kod istodobne primjene klaritromicina i dizopiramida. Stoga se razina glukoze u krvi mora pratiti tijekom istodobne primjene

klaritromicina i dizopiramida.

Hidroksiklorokin i klorokin

Klaritromicin treba upotrebljavati oprezno u bolesnika koji primaju te lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval zbog potencijala za izazivanje srčane aritmije i ozbiljnih štetnih kardiovaskularnih događaja.

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} , AUC₀₋₂₄ 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 izloženosti inhibitoru fosfodiesteraze. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze sildenafil, tadalafila i vardenafila pri istodobnoj primjeni s klaritromicinom.

Teofilin, karbamazepin

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju 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 midazolama se povećao za 2,7 puta nakon intravenske primjene midazolama. Ako se istodobno intravenski primjenjuje midazolam s klaritromicinom, bolesnik se mora pažljivo nadzirati zbog prilagodbe doze. Primjena midazolama oralnim putem, što bi moglo zaobići presistemske eliminacije lijeka, vjerojatno će dovesti do slične interakcije kao što je primijećeno nakon primjene intravenskog midazolama, a ne oralne primjene. 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.

Kortikosteroidi

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina sa sistemskim i inhalacijskim kortikosteroidima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A zbog potencijala za povećanu sistemsku izloženost kortikosteroidima. Ako dođe do istodobne primjene, bolesnike je potrebno

H A L M E D
18 - 04 - 2024
O D O B R E N O

pomno nadzirati kako bi se uočile nuspojave na sistemske kortikosteroide.

Interakcije s drugim lijekovima

Kolhicin

Kolhicin je supstrat i za CYP3A i za efluksni transporter, P-glikoprotein (Pgp). Poznato je da klaritromicin i drugi makrolidi inhibiraju CYP3A i Pgp. Kada se klaritromicin i kolhicin primjene istodobno, inhibicija Pgp i/ili CYP3A klaritromicinom može dovesti do pojačane izloženosti kolhicinu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Aminoglikozidi

Savjetuje se oprez prilikom istodobne primjene klaritromicina s ostalim ototoksičnim lijekovima, posebno s aminoglikozidima (vidjeti dio 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-a 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 znakovima toksičnosti digoksina, uključujući potencijalno fatalne aritmije. Za vrijeme istodobne primjene digoksina i klaritromicina potrebno je pažljivo pratiti koncentracije digoksina u serumu bolesnika.

Zidovudin

Istodobna oralna primjena tableta klaritromicina i zidovudina u odraslih osoba zaraženih HIV-om 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 s intervalom od 4 sata između jednog i drugog lijeka. Ova interakcija se ne pojavljuje u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HIV-om koji uzimaju suspenziju klaritromicina sa zidovudinom ili dideksinozinom. 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-a 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-a i C_{max} -a 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 učinke kombinacije sakvinavira i ritonavira. Kada se sakvinavir istodobno primjenjuje s ritonavirrom, potrebno je obratiti pažnju na potencijalne učinke ritonavira na klaritromicin (vidjeti dio 4.5: Ritonavir).

Bolesnike koji uzimaju oralne kontraceptive treba upozoriti da ako dođe do proljeva, povraćanja ili probojnog krvarenja postoji mogućnost neuspjeha kontracepcije.

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 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.

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

H A L M E D
18 - 04 - 2024
ODOBRENO

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 incidenciji 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 otopinu za injekciju, 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 ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato*
Infekcije i infestacije			Celulitis ¹ , kandidijaza, gastroenteritis ² , infekcija ³ , vaginalna infekcija	Pseudomembranozni kolitis, erizipel
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Leukopenija, neutropenija ⁴ , trombocitemija ³ , eozinofilija ⁴	Agranulocitoza, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava⁵			Anafilaktoidna reakcija ¹ , preosjetljivost	Anafilaktična reakcija, angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane			Anoreksija, smanjeni apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Anksioznost, nervoza ³	Psihotični poremećaj, stanje konfuzije ⁵ , depersonalizacija, depresija, dezorijentiranost, halucinacije, abnormalni snovi, manija
Poremećaji živčanog sustava		Disgeuzija, glavobolja	Gubitak svijesti ¹ , diskinezija ¹ , omaglica, somnolencija ⁵ , tremor	Konvulzije, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezija
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica, oštećenje sluha,	Gluhoća

	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato*
			tinitus	
Srčani poremećaji			Arest srca ¹ , fibrilacija atrija ¹ , produljeni QT interval na elektrokardiogramu, ekstrasistole ¹ , palpitacije	Torsade de pointes, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija ¹		Hemoragija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja			Astma ¹ , epistaksa ² , plućna embolija ¹	
Poremećaji probavnog sustava		Proljev, povraćanje, dispepsija, mučnina, bol u abdomenu	Ezofagitis ¹ , gastroezofagealna refluksna bolest ² , gastritis, proktalgija ² , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija ⁴ , konstipacija, suha usta, podrigivanje, vjetrovi	Akutni pankreatitis, promjena boje jezika, promjena boje zubi
Poremećaji jetre i žuči		Abnormalni rezultati testova jetrene funkcije	Kolestaza ⁴ , hepatitis ⁴ , povišena alanin aminottransferaza, povišena aspartat aminottransferaza, povišena gama- glutamilttransferaza ⁴	Zatajenje jetre, hepatocelularna žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, hiperhidroza	Bulozni dermatitis ¹ , pruritus, urtikarija, makulopapularni osip ³	Teške kožne nuspojave (engl. <i>severe cutaneous adverse reaction</i> , SCAR) (npr. akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)), Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS), akne
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mišićni spazmi ³ , mišićno-koštana ukočenost ¹ , mialgija ²	Rabdomioliza ^{2,6} , miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog			Povišeni kreatinin u krvi ¹ , povišena urea u krvi ¹	Zatajenje bubrega, intersticijski nefritis

	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato*
sustava				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Flebitis na mjestu primjene injekcije ¹	Bol na mjestu primjene injekcije ¹ , 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	Povećan INR, produljeno protrombinsko vrijeme, abnormalna boja urina

¹ Nuspojave zabilježene samo za formulaciju praška 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 dio c)

* *Kako su te nuspojave zabilježene spontanim prijavama iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće sa sigurnošću procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu-posljedičnu povezanost s primjenom lijeka. Izloženost bolesnika je procijenjena na više od 1 milijarde bolesnik-dana liječenja za klaritromicin.*

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 intravensku formulaciju klaritromicina.

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 (SŽS) (npr. somnolencija i konfuzija) kod istodobne primjene klaritromicina i triazolama. Savjetuje se pratiti bolesnika zbog mogućih povećanih farmakoloških učinaka na SŽS (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 prolaska kroz gastrointestinalni sustav. 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 dio e).

d. Pedijatrijska populacija

Provedena su klinička ispitivanja uz primjenu klaritromicina u obliku suspenzije za pedijatrijsku primjenu u djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Zbog toga u djece mlađe od 12 godina treba primjenjivati klaritromicin u obliku suspenzije za pedijatrijsku primjenu.

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 dulje vremensko razdoblje zbog mikobakterijskih infekcija, često je bilo teško razlučiti nuspojave koje se mogu vezati uz primjenu klaritromicina od znakova podležće HIV bolesti ili druge istodobne bolesti.

U odraslih bolesnika, najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika liječenih 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

Simptomi:

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.

Liječenje:

Nuspojave koje prate predoziranje potrebno je liječiti brzim uklanjanjem neapsorbiranog lijeka i potpunim 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: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, makrolidi, ATK oznaka: J01FA09.

Mehanizam djelovanja

Klaritromicin je antibiotik koji spada u skupinu makrolidnih antibiotika. Antibakterijsku aktivnost ostvaruje selektivnim vezanjem na 50s ribosomsku podjedinicu osjetljive bakterije te tako sprječava translokaciju aktiviranih aminokiselina. Inhibira intracelularnu sintezu proteina osjetljivih bakterija.

14-hidroksi metabolit klaritromicina također posjeduje antimikrobnu aktivnost. Metabolit je manje djelotvoran od samog klaritromicina protiv većine organizama, uključujući *Mycobacterium spp.* Iznimka je *Haemophilus influenzae* gdje je metabolit za dva puta aktivniji u odnosu na sam klaritromicin.

Mikrobiologija

Klaritromicin je uobičajeno djelotvoran *in vitro* protiv sljedećih organizama:

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Streptococcus agalactiae</i>

HALMED
18 - 04 - 2024
ODOBRENO

<i>Streptococcus pyogenes</i> (beta-hemolitički streptokoki grupe A)
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Bordetella pertusis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Legionella</i> spp.
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Bacterioides fragiles</i> (osjetljiv na makrolide)
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.

Klaritromicin posjeduje bactericidnu aktivnost protiv nekoliko bakterijskih sojeva. Mikroorganizmi uključuju *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* i *Campylobacter* spp.

Granične vrijednosti

EUCAST (*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*) je utvrdio sljedeće granične vrijednosti.

Granične vrijednosti (MIK, mg/L)		
Mikroorganizmi	Osjetljivost (\leq)	Rezistencija ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C i G</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
grupa <i>Viridans streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus</i> spp.	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/L ¹	0,5 mg/L

¹ Granične vrijednosti temelje se na ECOFF (engl. *epidemiological cut-off values*) vrijednostima, što razlikuje izolate divljeg tipa od onih sa smanjenom osjetljivošću.

"IE" (*insufficient evidence*) označava nedostatak dokaza da ti sojevi dobro odgovaraju na terapiju lijekom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

H. pylori je povezana s peptičkom bolešću uključujući duodenalni i želučani ulkus kod kojih je otprilike 95% odnosno 80% bolesnika inficirano ovom bakterijom. Također se smatra da je *H. pylori* glavni doprinoseći čimbenik u razvoju gastritisa i recidiva ulkusa u tih bolesnika.

Klaritromicin je u malog broja bolesnika primijenjen u drugim režimima liječenja. Moguće kinetičke interakcije nisu do kraja istražene. Te sheme uključuju:

Klaritromicin plus tinidazol i omeprazol; klaritromicin plus tetraciklin, bizmutov subsalicilat i ranitidin; klaritromicin plus samo ranitidin.

Kliničke studije koje su upotrebljavale različite režime eradikacije *H. pylori* pokazale su da eradikacija *H. pylori* sprječava recidiv ulkusa.

Apsorpcija:

Klaritromicin se brzo i vrlo dobro apsorbira iz probavnog sustava nakon oralne primjene tableta klaritromicina. Mikrobiološki aktivan metabolit 14-hidroksiklaritromicin se stvara metabolizmom prvog prolaza. Klaritromicin se može primjenjivati neovisno o obrocima jer hrana ne utječe na opseg bioraspoloživosti tableta klaritromicina. Hrana neznatno usporava početak apsorpcije klaritromicina i formiranje 14-hidroksimetabolita. Farmakokinetika klaritromicina nije linearna; međutim, stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar dva dana primjene lijeka.

Distribucija

Kada se klaritromicin primjenjuje u dozi od 500 mg tri puta na dan, koncentracije lijeka u plazmi veće su nego pri primjeni doze od 500 mg dva puta na dan. Koncentracija klaritromicina u tkivima je nekoliko puta veća od koncentracije u cirkulaciji. Povećana razina je pronađena u tkivu tonzila i pluća. Vežanje klaritromicina za proteine plazme je oko 80% pri terapijskim dozama.

Klaritromicin također prolazi u sluznicu želuca. Razine klaritromicina u želučanoj sluznici i tkivu veće su pri zajedničkoj primjeni klaritromicina s omeprazolom u odnosu na primjenu samo klaritromicina.

Biotransformacija i eliminacija:

Kod 250 mg klaritromicina primijenjenih dva puta dnevno, 15-20% nepromijenjenog lijeka izlučuje se u urin. Pri primjeni 500 mg klaritromicina dva puta na dan, izlučivanje u urin je veće (oko 36%). 14-hidroksiklaritromicin je glavni metabolit u urinu i iznosi oko 10-15% primijenjene doze. Veći dio preostale doze izlučuje se stolicom, primarno putem žuči. Stolicom se izlučuje 5 do 10% nepromijenjenog lijeka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U studijama akutne toksičnosti na miševima i štakorima medijan letalne doze bio je veći od najveće doze primjerene za davanje (5 g/kg). U ispitivanju ponovljenih doza, toksičnost je ovisila o dozi, duljini liječenja i vrsti životinja. Psi su bili osjetljiviji od primata i štakora. Glavni klinički znaci pri toksičnim dozama uključivali su povraćanje, slabost, smanjeni unos hrane i prirast, salivaciju, dehidraciju i hiperaktivnost. Pri toksičnim dozama jetra je bila primarni ciljani organ kod svih ispitivanih vrsta. Hepatotoksičnost se mogla utvrditi ranim porastom rezultata testova jetrenih funkcija. Prekid uzimanja lijeka općenito je rezultirao povratkom na ili prema normalnim vrijednostima. Ostala tkiva bila su rjeđe zahvaćena, uključujući želudac, timus i ostala limfatična tkiva te bubrege. Pri skoro terapijskim dozama, samo je u pasa uočena injekcija konjunktiva i suzenje. Pri visokim dozama od 400 mg/kg/dan neki psi i majmuni razvili su zamućenje i/ili edem rožnice.

Plodnost, reprodukcija i teratogenost

Ispitivanja provedena na štakorima kod oralnih doza do 500 mg/kg dnevno (najveća doza povezana s otvorenom 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/m^2 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

H A L M E D
18 - 04 - 2024
ODOBRENO

održivost potomstva. Studije oralne teratogenosti na štakorima (Wistar i Sprague-Dawley), zečevima (novozelandski bijeli) i cinomoligus 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, još jedna slična studija provedena na Sprague-Dawley štakorima ukazala je na nisku incidenciju (6%) kardiovaskularnih poremećaja za koje se smatra da su posljedica spontane ekspresije genskih promjena. Dvije studije provedene na miševima su otkrile varijabilnu incidenciju rascjepa nepca (3-30%) – na oko 5 puta više od MRHD-a, na mg/m², na temelju 60-kilogramske jedinice. Pobačaj je opažen u majmuna, ali samo pri dozama koje su bile nedvojbena toksične za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična

Karmelozanatrij, umrežena

Povidon K30

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Talk

Stearatna kiselina

Film ovojnica

Titanijev dioksid (E171)

Hipromeloza

Hidroksiopropilceluloza

Žuti željezov oksid (E172)

Propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

250 mg: prozirni blister (PVC/PVDC//Al folija): 10, 12, 14, 16, 20 filmom obloženih tableta, u kutiji.

500 mg: prozirni blister (PVC/PVDC//Al folija): 7, 10, 14, 16, 20, 21 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

H A L M E D
18 - 04 - 2024
ODOBRENO

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Klaritromicin Krka 250 mg filmom obložene tablete: HR-H-991428765

Klaritromicin Krka 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-200254110

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21. studenoga 2016./03. ožujka 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. travnja 2024.

H A L M E D
18 - 04 - 2024
ODOBRENO