

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

MAKCIN SR 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 500 mg klaritromicina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna MAKCIN SR 500 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 115 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Žute, ovalne, filmom obložene tablete, ravnih površina s obje strane, dimenzija 19,0 x 8,9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

MAKCIN SR 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem primjenjuju se u liječenju infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivim na klaritromicin u odraslih i djece starije od 12 godina (vidjeti dio 4.4. i 5.1.).

Indikacije uključuju:

- infekcije gornjih dišnih puteva (npr. sinusitis i faringitis)
- infekcije donjih dišnih puteva (akutni bronhitis, akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, upala pluća)
- infekcije kože i potkožnog tkiva - blage i umjereno teške (npr. folikulitis, celulitis i erizipel)
- prevencija diseminiranih infekcija uzrokovanih *M. avium* kompleksom (MAC) u bolesnika s HIV-infekcijom u kojih je broj CD4 limfocita manji ili jednak 100/mm³

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Uobičajena preporučena doza je jedna MAKCIN SR 500 mg tableta s produljenim oslobađanjem na dan. U težim oblicima infekcija doza se može povećati na dvije MAKCIN SR 500 mg tablete s produljenim oslobađanjem na dan koje se uzimaju kao jednokratna doza.

Djeca starija od 12 godina

| |
|--------------------|
| H A L M E D |
| 10 - 04 - 2024 |
| ODOBRENO |

Primjena je ista kao u odraslih.

Starije osobe

Primjena je ista kao u odraslih (u slučaju poremećaja u funkciji bubrega, vidjeti dio 4.3.).

Djeca mlađa od 12 godina

U djece mlađe od 12 godina nisu provedena klinička ispitivanja s klaritromicinom u obliku tableta u dozi od 500 mg. U djece od 6 mjeseci do 12 godina klinička ispitivanja provedena su s klaritromicin pedijatrijskom suspenzijom. Primjena klaritromicinom u obliku tableta u dozi od 500 mg ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina, te bi se stoga u djece mlađe od 12 godina trebalo primijeniti klaritromicin u obliku suspenzije (granule za oralnu suspenziju)..

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), uobičajena preporučena doza je 250 mg jednom na dan. Budući da se tableta s produljenim oslobađanjem ne može prepоловити, umjesto tablete s produljenim oslobađanjem treba primijeniti tablete s trenutnim otpuštanjem.

U teškim infekcijama preporučena doza je jedna tableta 500 mg s produljenim oslobađanjem jednom na dan.

Nije potrebno prilagoditi dozu u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 60 ml / min).

Način primjene

Lijek se uzima svakog dana u isto vrijeme. Tablete treba progutati cijele.

Uobičajena duljina primjene je 6 do 14 dana.

Tableta se uzima uz jelo.

4.3. Kontraindikacije

MAKCIN SR je kontraindiciran u bolesnika koji su preosjetljivi na klaritromicin, neki drugi antibiotik iz skupine makrolida ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina zbog moguće pojave toksičnosti derivata ergotamina (vidjeti dio 4.5.).

Kontraindicirana je istodobna primjena klaritromicina i oralnog midazolama (vidjeti dio 4.5.).

Kontraindicirana je istodobna primjena klaritromicina i sljedećih lijekova: astemizol, cisaprid, pimoziđ, terfenadin, zbog mogućeg posljedičnog produljenja QT intervala i srčanih aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.5.).

Klaritromicin se ne smije primijeniti u bolesnika koji imaju u anamnezi produljenje QT intervala (kongenitalno produljeni QT interval ili zabilježeno produljenje QT intervala) ili ventrikularne srčane aritmije, uključujući *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Klaritromicin se ne smije primijeniti istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima) koji se u najvećoj mjeri metaboliziraju putem CYP3A4 (lovastatin ili simvastatin) zbog povećanog rizika od pojave miopatije, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.4. i 4.5.).

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

Klaritromicin se ne smije primijeniti u bolesnika koji boluju od teškog zatajivanja funkcije jetre u kombinaciji s oštećenjem funkcije bubrega.

Kao i kod drugih jakih CYP3A4 inhibitora, kontraindicirana je primjena klaritromicina istodobno s kolhicinom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Istodobna primjena klaritromicina s tikagrelorom, ivabradinom ili ranolazinom je kontraindicirana.

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječnik ne smije propisati klaritromicin trudnici prije pažljive procjene omjera koristi i rizika, a što se posebno odnosi na prvo tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Također, potreban je oprez kod primjene klaritromicina u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Klaritromicin se uglavnom metabolizira putem jetre. Stoga je potreban oprez kod primjene klaritromicina u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Zabilježeni su slučajevi zatajenja funkcije jetre, uključujući povećane jetrene enzime i hepatocelularni i /ili kolestatski hepatitis, sa ili bez žutice. Ova disfunkcija jetre može biti ozbiljna i obično je reverzibilna. U nekim slučajevima zabilježeno je zatajenje funkcije jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8.). Neki od bolesnika su imali postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove.

Bolesnike se mora upozoriti da prekinu uzimati lijek te da se jave svom liječniku ukoliko se razviju znakovi i simptomi bolesti jetre poput anoreksije, žutice, tamno obojene mokraće, pruritusa ili abdomena osjetljivog na dodir.

Pseudomembranozni kolitis je zabilježen pri primjeni gotovo svih antibiotika, uključujući i makrolide, te po težini može varirati od blagog do po život opasnog. Proljev povezan s *Clostridium difficile* je zabilježen pri primjeni gotovo svih antibiotika, uključujući klaritromicin, u rasponu od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. Liječenje antibioticima može promijeniti fiziološku floru crijeva, što može dovesti do porasta patoloških mikroorganizama pa tako i *Clostridium difficile*. Na pseudomembranozni kolitis treba posumnjati u svih bolesnika u kojih se pri primjeni antibiotika javi proljev. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu jer je pojava proljeva povezanog s *Clostridium difficile* zabilježena i više od dva mjeseca nakon primjene antibiotika. Stoga, treba uzeti u obzir mogućnost prekida terapije s klaritromicinom bez obzira na indikaciju. Mora se provesti mikrobiološko ispitivanje te odgovarajuće liječenje. Potrebno je izbjegavati primjenu lijekova koji inhibiraju peristaltiku crijeva.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježena je toksičnost kolhicina pri istodobnoj primjeni s klaritromicinom, posebice u starijih osoba, od kojih su neki imali bubrežnu insuficijenciju. U tih su bolesnika zabilježeni i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.5.). Istodobna primjena klaritromicina i kolhicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina i ostalih ototoksičnih lijekova, naročito aminoglikozida. Tijekom i nakon terapije potrebno je nadzirati vestibularnu funkciju i sluh.

Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina i triazolobenzodiazepina, kao što su triazolam i midazolam (vidjeti dio 4.5.).

Kardiovaskularni događaji

Produljena srčana repolarizacija i QT interval koji povećavaju rizik od razvoja srčane aritmije i *torsades de pointes* primijećeni su u liječenju s makrolidima, uključujući i klaritromicin (vidjeti dio 4.8.). Obzirom da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika za nastanak ventrikularnih aritmija (uključujući i *torsades de pointes*), klaritromicin se mora primjenjivati s oprezom u sljedećih bolesnika:

- Bolesnici s bolestima koronarnih arterija, teškom srčanom insuficijencijom, poremećajima provodljivosti ili klinički značajnom bradikardijom.
- Klaritromicin se ne smije primjenjivati u bolesnika sa hipokalijemijom (vidjeti dio 4.3.).
- Bolesnici koji istodobno primjenjuju druge lijekove koji uzrokuju produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.5.).
- Istodobna primjena klaritromicina s astemizolom, cisapridom, pimozidom i terfenadinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).
- Klaritromicin se ne smije primijeniti u bolesnika koji u anamnezi imaju zabilježeno produljenje QT intervala, kongenitalno produljeni QT interval ili ventrikularne aritmije (vidjeti dio 4.3.)

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

Imajući u vidu nastanak rezistencije *Streptococcus pneumoniae* na makrolide, važno je učiniti test osjetljivosti pri propisivanju klaritromicina za izvanbolničku pneumoniju (engl. *community-acquired pneumonia*). Pri liječenju bolničkih pneumonija klaritromicin treba primijeniti u kombinaciji s dodatnim odgovarajućim antibioticima.

Blage i srednje teške infekcije kože i mekih tkiva

Ove infekcije su najčešće uzrokovane bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, koje mogu biti rezistentne na makrolide. Stoga je izrazito važno učiniti test osjetljivosti. U slučajevima kada se ne mogu primijeniti beta-laktamski antibiotici (npr. kod alergije), drugi antibiotici, kao što je klindamicin, mogu biti lijek prvog izbora. Trenutno se smatra da su makrolidi važni samo kod nekih infekcija kože i mekih tkiva poput infekcija uzrokovanih bakterijom *Corynebacterium minutissimum* (eritrazma), akne vulgaris, erizipel i u slučajevima kada se ne smije primijeniti penicilin.

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, toksična epidermalna nekroliza i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)), potrebno je odmah prekinuti terapiju klaritromicinom i hitno započeti s odgovarajućim liječenjem.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s lijekovima koji induciraju enzim citokroma CYP3A4 (vidjeti dio 4.5.).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Kontraindicirana je istodobna primjena klaritromicina s lovastatinom ili simvastatinom (vidjeti dio 4.3.). Oprez je potreban i kod primjene klaritromicina s drugim statinima. Zabilježeni su slučajevi pojave rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno uzimali klaritromicin i statine. Potrebno je kod bolesnika pratiti pojavu znakova i simptoma miopatije. 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 CYP3A4 (npr. fluvastatin) (vidjeti dio 4.5.).

Oralni hipoglikemici i inzulin

Istodobna primjena klaritromicina i oralnih hipoglikemika (kao što je sulfonilureja) i/ili inzulina može uzrokovati značajnu hipoglikemiju. Preporučuje se pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5.).

Oralni antikoagulansi

Postoji rizik od pojave ozbiljnih krvarenja i značajnog povećanja INR-a (engl. *International Normalized Ratio*) te protrombinskog vremena kod istodobne primjene klaritromicina s varfarinom (vidjeti dio 4.5.). INR i protrombinsko vrijeme treba učestalo pratiti kroz cijelo vrijeme dok bolesnik istodobno uzima klaritromicin i oralne antikoagulanse.

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

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

Dugotrajna primjena može, kao što je slučaj i kod ostalih antibiotika, rezultirati kolonizacijom povećanog broja neosjetljivih bakterija i gljivica. Ukoliko dođe do pojave superinfekcije, mora se započeti s odgovarajućim liječenjem.

Treba uzeti u obzir moguću pojavu križne rezistencije između klaritromicina i ostalih makrolida, kao i linkomicina te klindamicina.

Ovaj lijek sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Cisaprid, pimozyd, astemizol i terfenadin

Zabilježene su povećane koncentracije cisaprida u bolesnika koji su istodobno uzimali klaritromicin i cisaprid. Ovo za posljedicu može imati produljenje QT intervala i srčane aritmije, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i *torsades des pointes*. Slični učinak je zabilježen pri istodobnoj primjeni klaritromicina i pimozida (vidjeti dio 4.3.).

Zabilježeno je da makrolidi utječu na biotransformaciju terfenadina što za posljedicu ima povećanu koncentraciju terfenadina što može izazvati srčane aritmije, poput produljenja QT intervala, ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije i *torsades des pointes* (vidjeti dio 4.3.). U jednoj kliničkoj studiji provedenoj u 14 zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena klaritromicina i terfenadina uzrokovala je porast serumske koncentracije kiselog metabolita terfenadina od 2 do 3 puta i produljenje QT intervala što nije dovelo do bilo kakvog klinički prepoznatljivog učinka. Slični rezultati zabilježeni su kod istodobne primjene astemizola i drugih makrolida.

Ergotamin/dihidroergotamin

Izvještaji koji su zabilježeni nakon stavljanja lijeka na tržište upućuju na to da je istodobna primjena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina povezana s pojavom akutne toksičnosti derivata ergotamina koja je karakterizirana vazospazmom, ishemijom ekstremiteta i drugih tkiva uključujući središnji živčani sustav. Istodobna primjena klaritromicina i ovih lijekova je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

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 midazolam

Kada se midazolam primjenjuje istodobno s klaritromicinom (500 mg dva puta dnevno), AUC midazolama se povećava 7 puta nakon oralne 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 u najvećoj mjeri 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. Ukoliko se primjena klaritromicina ne može izbjeći, terapija s lovastatinom ili simvastatinom mora se prekinuti tijekom liječenja.

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 CYP3A4 (npr. fluvastatin). Potrebno je pratiti pojavu znakova i simptoma miopatije u bolesnika.

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

Učinci drugih lijekova na klaritromicin

Induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, gospina trava) mogu inducirati metabolizam klaritromicina. To može uzrokovati subterapijske koncentracije klaritromicina s posljedičnim smanjenjem djelotvornosti. Osim toga, potrebno je pratiti razinu induktora CYP3A u plazmi, koja može biti povišena, s obzirom da klaritromicin inhibira CYP3A (također treba pogledati informacije o lijeku za primijenjeni CYP3A4 induktor). Istodobna primjena rifabutina i klaritromicina može imati za posljedicu povišene vrijednosti rifabutina i snižene vrijednosti klaritromicina u serumu zajedno s povećanim rizikom nastanka uveitisa.

Poznato je ili se sumnja da sljedeći lijekovi utječu na koncentracije klaritromicina u cirkulaciji što može zahtijevati prilagodbu doze klaritromicina ili primjenu zamjenskog liječenja.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin

Jaki induktori metabolizma citokroma P450 kao što su efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin mogu ubrzati metabolizam klaritromicina čime se smanjuje koncentracija klaritromicina u plazmi, dok se povećava razina aktivnog metabolita 14-hidroksiklaritromicina. Budući da su mikrobiološke aktivnosti klaritromicina i 14-hidroksiklaritromicina različite za različite bakterije, pretpostavljen terapijski učinak može biti oslabljen tijekom istodobne primjene klaritromicina i induktora enzima.

Etravirin

Pri istodobnoj primjeni etravirina smanjuje se izloženost klaritromicinu. Međutim, povećavaju se koncentracije aktivnog metabolita 14-hidroksiklaritromicina. S obzirom da 14-hidroksiklaritromicin ima slabiju aktivnost protiv *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC), može se promijeniti cjelokupni učinak protiv tog uzročnika te stoga treba razmotriti druge načine liječenja MAC-a.

Flukonazol

Istodobna primjena flukonazola 200 mg na dan i klaritromicina 500 mg dva puta na dan kod 21 zdravog dobrovoljca izazvala je povišenje minimalne koncentracije klaritromicina (C_{min}) u stanju dinamičke ravnoteže i AUC od 33%, odnosno 18%. Koncentracija aktivnog metabolita 14-hidroksiklaritromicina u stanju dinamičke ravnoteže nije bila značajno promijenjena pri istodobnoj primjeni ova dva lijeka. Nije potrebno prilagođavati dozu klaritromicina.

Ritonavir

Jedno farmakokinetičko ispitivanje je pokazalo da istodobna primjena klaritromicina u dozi od 500 mg svakih 12 sati i ritonavira 200 mg svakih 8 sati značajno inhibira biotransformaciju klaritromicina. Pri istodobnoj primjeni ritonavira povećavaju se vrijednosti C_{max} za 31%, C_{min} za 182% te AUC za 77%. Zabilježena je potpuna inhibicija nastanka aktivnog metabolita klaritromicina (14-hidroksiklaritromicin). Zbog toga što klaritromicin ima veliku terapijsku širinu, u bolesnika koji imaju normalnu funkciju bubrega nije potrebno smanjivanje doze. Međutim, u slučaju oštećene funkcije bubrega, dozu klaritromicina treba prilagoditi na sljedeći način: u bolesnika s klirensom kreatinina 30-60 ml/min dozu treba smanjiti za 50%, a u bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min dozu treba smanjiti za 75%. Klaritromicin u dozi većoj od 1 g na dan ne smije se primjenjivati istodobno s ritonavikom.

Slične prilagodbe doziranja bi trebalo uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega kad se ritonavir primjenjuje kao farmakokinetički pojačivač s ostalim inhibitorima HIV proteaze, uključujući atazanavir i sakvinavir (vidjeti u nastavku **Interakcije u oba smjera**).

Učinak klaritromicina na druge lijekove

Antiaritmici

U razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježene su *torsades de pointes* prilikom istodobne primjene klaritromicina s kinidinom ili disopiramidom. Moguće produljenje QT intervala tijekom istodobne primjene klaritromicina i ovih lijekova potrebno je pratiti na EKG-u. Također je potrebno pratiti razine kinidina i disopiramida u serumu tijekom liječenja klaritromicinom.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište prijavljeni su slučajevi hipoglikemije pri istodobnoj primjeni klaritromicina i disopiramida. Stoga je potrebno praćenje razine glukoze u krvi tijekom istodobne primjene ovih lijekova.

Oralni hipoglikemici i inzulin

Pri istodobnoj primjeni klaritromicina s nekim hipoglikemicima, kao što su nateglinid i repaglinid, dolazi do inhibicije enzima CYP3A što rezultira hipoglikemijom. Preporučuje se pažljivo praćenje glukoze u krvi bolesnika.

Oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban)

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC)

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

Interakcije temeljene na CYP3A

Istodobna primjena klaritromicina, za koji se zna da inhibira CYP3A i lijekova koji se primarno metaboliziraju putem tog enzima može biti povezana s povišenjem koncentracija lijekova što može pojačati ili produljiti terapijski učinak kao i nuspojave primijenjenih lijekova. Klaritromicin treba primijeniti s oprezom u bolesnika u kojih se primjenjuju drugi lijekovi za koje se zna da su supstrati CYP3A enzima, naročito ako su ti lijekovi uske terapijske širine (npr. karbamazepin) i/ili ako se opsežno metaboliziraju putem tog enzima.

U tih bolesnika treba uzeti u obzir prilagodbu doze, a kada je moguće i pratiti koncentracije lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A kada se primjenjuju istodobno s klaritromicinom.

Za sljedeće lijekove, odnosno grupe lijekova je poznato ili se pretpostavlja da se metaboliziraju putem istog CYP3A izoenzima: alprazolam, astemizol, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, ciklosporin, disopiramid, domperidon, ibrutinib, alkaloidi ergotamina, lovastatin, metilprednizolon, midazolam, omeprazol, oralni antikoagulansi (npr. varfarin, vidjeti dio 4.4.), atipični antipsihotici (npr. kvetiapin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam i vinblastin. Lijekovi koji ulaze u interakcije putem sličnog mehanizma, ali putem drugih izoenzima citokroma P450 uključuju fenitoin, teofilin i valproat.

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 pomno nadzirati kako bi se uočile nuspojave na sistemske kortikosteroide.

Omeprazol

Klaritromicin (500 mg svakih 8 sati) je primjenjivan u zdravih odraslih ispitanika u kombinaciji s omeprazolom (40 mg dnevno). Koncentracije omeprazola (C_{max} , AUC_{0-24} , $t_{1/2}$) u stanju dinamičke ravnoteže su povišene (za 30%, 89%, 34%) pri istodobnoj primjeni s klaritromicinom. Prosječna želučana pH vrijednost u 24 sata bila je 5,2 kada je omeprazol bio primijenjen sam, a 5,7 kada je bio primijenjen istodobno s klaritromicinom.

Sildenafil, tadalafil i vardenafil

Sildenafil, tadalafil i vardenafil (inhibitori fosfodiesteraze) se, barem djelomično, metaboliziraju putem CYP3A, a on može biti inhibiran pri istodobnoj primjeni s klaritromicinom. Istodobna primjena klaritromicina sa sildenafilom, tadalafilom ili vardenafilom može dovesti do povećane izloženosti inhibitorima fosfodiesteraze. Stoga pri njihovoj istodobnoj primjeni s klaritromicinom treba razmotriti smanjenje doze sildenafil, tadalafila, odnosno vardenafila.

Teofilin, karbamazepin

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da postoji umjereno, ali statistički značajno ($p \leq 0,05$) povećanje koncentracija cirkulirajućeg teofilina i karbamazepina kada se primjenjuju s klaritromicinom. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze.

Tolterodin

Primarni put metabolizma tolterodina je preko 2D6 izoenzima citokroma P450 (CYP2D6). No, u dijelu populacije bez CYP2D6, metabolizam se odvija putem CYP3A, pa u tih bolesnika zbog inhibicije CYP3A klaritromicinom može doći do značajno povišenih serumskih koncentracija tolterodina pri

njihovoj istodobnoj primjeni. Smanjenje doze tolterodina može biti neophodno pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP3A kao što je klaritromicin u dijelu populacije koji pripadaju skupini sporih metabolizatora putem CYP2D6 enzima.

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Kada se midazolam primjenjuje istodobno s klaritromicinom (500 mg dva puta dnevno), AUC midazolama se poveća 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 na usnu sluznicu, kojom se može zaobići presistemska eliminacija lijeka, će vjerojatno rezultirati sličnom interakcijom primijećenom nakon intravenske prije nego oralne primjene. Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježene su interakcije te učinci na SŽS (npr. somnolencija, konfuzija) pri istodobnoj primjeni klaritromicina i triazolama. Stoga je bolesnike na toj terapiji potrebno pratiti zbog mogućih pojačanih farmakoloških učinaka na SŽS.

Iste mjere opreza potrebne su kod primjene ostalih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A, uključujući triazolam i alprazolam. Pri primjeni benzodiazepina čija eliminacija ne ovisi o CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), klinički značajna interakcija s klaritromicinom je manje vjerojatna.

Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježene su interakcije te učinci na SŽS (npr. somnolencija, konfuzija) pri istodobnoj primjeni klaritromicina i triazolama. Stoga je bolesnike na toj terapiji potrebno pratiti zbog mogućih pojačanih farmakoloških učinaka na SŽS.

Nema dostupnih podataka temeljem in vivo humanih ispitivanja koji opisuju interakciju između klaritromicina i sljedećih lijekova: aprepitant, eletriptan, halofantrin i ziprasidon. Međutim, budući da in vitro podaci ukazuju da su navedeni lijekovi CYP3A supstrati potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina. Eletriptan se ne smije primjenjivati istodobno s inhibitorima CYP3A, kao što je klaritromicin.

Ostale interakcije

Aminoglikozidi

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

Kolhicin

Kolhicin je supstrat CYP3A i efluksnog transportera P-glikoproteina (Pgp). Poznato je da klaritromicin, kao i ostali makrolidi, inhibira CYP3A i Pgp. Stoga pri njihovoj istodobnoj primjeni, inhibicija CYP3A i/ili Pgp od strane klaritromicina može uzrokovati pojačanu izloženost bolesnika kolhicinu. Istodobna primjena klaritromicina i kolhicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.i 4.4.).

Digoksin

Digoksin se smatra supstratom efluks transportera P-glikoprotein (Pgp). Poznato je da klaritromicin inhibira Pgp. Kada se ta dva lijeka primjenjuju zajedno, inhibicija Pgp-a klaritromicinom, može dovesti do povećane izloženosti digoksinu. Povišenje serumske koncentracije digoksina u bolesnika koji istodobno uzimaju klaritromicin i digoksin zabilježeno je i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka na tržište. U nekih su bolesnika zabilježeni simptomi povezani s toksičnošću digoksina, uključujući aritmije s mogućim smrtnim ishodom. Stoga tijekom istodobne primjene digoksina i klaritromicina treba pažljivo pratiti serumske koncentracije digoksina.

Zidovudin

Istodobna oralna primjena klaritromicin tableta i zidovudina u odraslih bolesnika s HIV infekcijom može imati za posljedicu smanjene koncentracije zidovudina u stanju dinamičke ravnoteže. S obzirom da

klaritromicin ometa apsorpciju istodobno oralno primijenjenog zidovudina, ova se interakcija u velikoj mjeri može izbjeći tako da se klaritromicin i zidovudin primjenjuju u razmaku od 4 sata. Takve reakcije nisu opisane u djece s HIV infekcijom pri istodobnoj primjeni oralne suspenzije klaritromicina i zidovudina ili dideoksinozina. Mala je vjerojatnost za ovu interakciju u slučaju intravenske primjene klaritromicina.

Fenitoin i valproat

Zabilježeni su slučajevi interakcija inhibitora CYP3A, uključujući klaritromicin, s lijekovima za koje se ne smatra da se metaboliziraju putem CYP3A (npr. fenitoin i valproat).

Tijekom istodobne primjene tih lijekova i klaritromicina treba pažljivo pratiti njihove serumske koncentracije. Zabilježena su povećanja serumskih koncentracija.

Interakcije u oba smjera

Atazanavir

Klaritromicin i atazanavir su supstrati i inhibitori CYP3A te postoje dokazi o interakcijama u oba smjera. Pri istodobnoj primjeni klaritromicina (500 mg 2x dnevno) i atazanavira (400 mg 1x dnevno) dolazi do dvostruko veće izloženosti klaritromicinu i 70%-tnog smanjenja izloženosti aktivnom metabolitu 14-hidroksiklaritromicinu, uz povećanje AUC atazanavira od 28%. Zbog velike terapijske širine klaritromicina, u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebno smanjenje doze. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min) dozu klaritromicina treba smanjiti za 50%. U bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min dozu klaritromicina treba smanjiti za 75% primjenjujući odgovarajuću formulaciju klaritromicina. Doze klaritromicina veće od 1000 mg dnevno se ne smiju primjenjivati istodobno s inhibitorima proteaza.

Blokatori kalcijevih kanala

Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina i blokatora kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. verapamil, amlodipin, diltiazem) zbog rizika od hipotenzije. Uslijed interakcije može se povećati koncentracija klaritromicina kao i blokatora kalcijevih kanala u plazmi. Primijećena je pojava hipotenzije, bradiaritmije i laktacidoze u bolesnika koji su istodobno primjenjivali klaritromicin i verapamil.

Itrakonazol

Klaritromicin i itrakonazol su supstrati i inhibitori CYP3A, što vodi do interakcija u oba smjera. Klaritromicin može povećati koncentraciju itrakonazola u plazmi, a itrakonazol može povećati koncentraciju klaritromicina u plazmi. Stoga bolesnike koji istodobno primjenjuju klaritromicin i itrakonazol treba pažljivo pratiti zbog pojave simptoma ili znakova pojačanog ili produljenog farmakološkog učinka oba lijeka.

Sakvinavir

Klaritromicin i sakvinavir su supstrati i inhibitori CYP3A te postoje dokazi da i među njima postoje obostrane interakcije. Pri istodobnoj primjeni klaritromicina (500 mg 2x dnevno) i sakvinavira (meke želatinske kapsule 1200 mg 3x dnevno) u 12 zdravih dobrovoljaca zabilježeno je povećanje vrijednosti AUC i C_{max} sakvinavira u stanju dinamičke ravnoteže za 177% i 187% u odnosu kad je sakvinavir primijenjen sam. Vrijednosti AUC i C_{max} klaritromicina su bile 40% više u odnosu kad se klaritromicin primjenjuje sam. Nije potrebna prilagodba doze ako se oba lijeka primjenjuju ograničeno vrijeme u ispitivanim dozama, odnosno formulacijama. Zapažanja dobivena pri ispitivanju interakcija lijekova u kojima su korištene meke želatinske kapsule, ne moraju odgovarati učincima primijećenim pri primjeni sakvinavira u obliku tvrdih želatinskih kapsula. Također, zapažanja dobivena iz ispitivanja interakcija provedenih sa sakvinavirom samim, ne moraju biti odgovarajuća učincima zabilježenim pri primjeni kombinacije sakvinavir/ritonavir. Kada se primjenjuje kombinacija sakvinavir/ritonavir, pažnju treba obratiti na mogući učinak ritonavira na klaritromicin (vidjeti iznad interakcije s ritonavirirom).

Bolesnice koje uzimaju peroralne kontraceptive mora se upozoriti da kontracepcija može prestati djelovati ukoliko se pojavi proljev, povraćanje ili krvarenje unutar ciklusa.

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 štetnog učinka 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

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 ne smije primjenjivati tijekom dojenja osim kada moguća korist za majku prevladava moguće rizike po dojenče. Sigurnost primjene klaritromicina tijekom dojenja nije utvrđena.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju klaritromicina na plodnost u ljudi.

U štakora, studije plodnosti nisu ukazale na štetne učinke (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o učinku klaritromicina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguću pojavu omaglice, vrtoglavice, konfuzije ili dezorijentacije pri primjeni ovog lijeka treba uzeti u obzir prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

a) Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće i uobičajene nuspojave povezane s primjenom klaritromicina u odraslih i djece su bol u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje i promjena osjeta okusa. Navedene nuspojave su obično blagog intenziteta i u skladu s poznatim profilom sigurnosti makrolidnih antibiotika (vidjeti dio b) ispod).

Tijekom kliničkih ispitivanja nije zabilježena značajna razlika u incidenciji gastrointestinalnih nuspojava između bolesnika s ili bez prethodne infekcije uzrokovane mikobakterijama.

b) Tablični pregled nuspojava

Tablica koja slijedi prikazuje nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka na tržište s različitim farmaceutskim oblicima klaritromicina (tablete s trenutnim oslobađanjem, granule za oralnu suspenziju, prašak za otopinu za injekciju, tablete s produljenim oslobađanjem, tablete s prilagođenim oslobađanjem).

Nuspojave se prema učestalosti svrstavaju u sljedeće kategorije:

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 grupe učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti kada se ozbiljnost može ocijeniti.

| Organski sustav | Vrlo često $\geq 1/10$ | Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$ | Manje često $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$ | Nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) |
|--|------------------------|-------------------------------|--|--|
| 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 sustava | | | anafilaktoidna reakcija ¹ , reakcija preosjetljivosti | anafilaktička reakcija, angioedem |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | anoreksija, smanjeni apetit | |
| Psihijatrijski poremećaji | | nesanica | anksioznost, nervoza ³ | psihotične promjene ponašanja, konfuzno stanje 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 | | | vertoglavica, oštećen sluh, tinitus | gluhoća |
| Srčani poremećaji | | | srčani arest ¹ , fibrilacija atrijska ¹ , prolongacija QT intervala na EKG-u, ekstrasistole ¹ , palpitacije | <i>torsades de pointes</i> , ventrikularna tahikardija ventrikularna fibrilacija |
| Krvožilni poremećaji | | vazodilatacija ¹ | | krvarenje |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | | | astma ¹ , epistaksa ² , embolija pluća ¹ | |
| Poremećaji | | proljevanje, | ezofagitis ¹ , | akutni pankreatitis, |

H A L M E D

10 - 04 - 2024

ODOBRENO

| Organski sustav | Vrlo često ≥1/10 | Često ≥1/100 i <1/10 | Manje često ≥1/1 000 i <1/100 | Nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) |
|--|--|---|---|---|
| probavnog sustava | | povraćanje, dispepsija, mučnina, bol u abdomenu | gastroezofagealna refluksna bolest ² , gastritis, proktalgija ² , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija ⁴ , konstipacija, suha usta, eruktacija, nadutost | diskoloracija jezika, diskoloracija zubi |
| Poremećaji jetre i žuči | | abnormalni rezultati testova jetrene funkcije | kolestaza ⁴ , hepatitis ⁴ , povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze i povišene vrijednosti gamaglutamil transferaze ⁴ | zatajenje jetre, hepatocelularna žutica |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | osip, hiperhidroza | bulozni dermatitis ¹ , svrbež, urtikarija, makulopapularni osip ³ | Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS), akne, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP). |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | | spazam mišića ³ , mišićno-koštana ukočenost ¹ , mijalgija ² | rabdomioliza ^{2,6} , miopatija |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | povišene vrijednosti kreatinina u krvi ¹ , povišene vrijednosti uree u krvi ¹ | zatajenje bubrega, intersticijski nefritis |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | flebitis na mjestu primjene injekcije ¹ | Bol na mjestu primjene injekcije ¹ , upalna reakcija na mjestu primjene injekcije ¹ | malaksalost ⁴ , pireksija ³ , astenija, bol u prsištu ⁴ , zimica ⁴ , umor ⁴ | |
| Pretrage | | | poremećen omjer albumina prema globulinu ¹ , povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi ⁴ , | povišen INR, produljeno protrombinsko vrijeme, abnormalna boja urina |

| Organski sustav | Vrlo često ≥1/10 | Često ≥1/100 i <1/10 | Manje često ≥1/1 000 i <1/100 | Nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) |
|--|---------------------|-------------------------|---|---|
| | | | povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi ⁴ | |
| <p>* Kako su te nuspojave zabilježene spontanim prijavama iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće utvrditi pouzdanu učestalost, odnosno uzročnu-posljedičnu povezanost s primjenom lijeka. Izloženost bolesnika je procijenjena na više od 1 milijarde bolesnik-dana liječenja za klaritromicin.</p> <p>¹ nuspojave zabilježene samo kod primjene formulacije praška za pripremu otopine za injekcije ² nuspojave zabilježene samo kod primjene tableta s produljenim oslobađanjem ³ nuspojave zabilježene samo kod primjene granula za pripremu oralne suspenzije ⁴ nuspojave zabilježene samo kod primjene tableta s trenutnim oslobađanjem ^{5,6} vidjeti odlomak c)</p> | | | | |

c) Opis izabranih nuspojava

Flebitis na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, bol na mjestu uboda u krvnu žilu i upala na mjestu injiciranja specifični su za primjenu intravenske formulacije klaritromicina.

U nekim izvještajima o rabdomiolizi, klaritromicin se primjenjivao istodobno sa statinima, fibratima, kolhicinom ili alopurinolom (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Postoje post-marketinški izvještaji o interakciji lijekova i učinku tih interakcija na središnji živčani sustav (npr. somnolencija i konfuzija) kod istodobne primjene klaritromicina i triazolama. Savjetuje se nadzor bolesnika zbog povećanog farmakološkog učinka na SŽŠ (vidjeti dio 4.5.).

U rijetkim slučajevima kod nekih bolesnika zabilježena je pojava klaritromicina s produljenim oslobađanjem u stolici, najčešće kod bolesnika s anatomskim (uključujući ileostomu ili kolostomu) ili funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima sa skraćenim vremenom prolaska kroz crijeva. Kod nekih bolesnika ostatak tablete se pojavio zajedno s dijarejom. Preporučuje se bolesnike u kojih su primijećeni ostaci tablete u stolici i u kojih nema poboljšanja stanja, prebaciti na drugu formulaciju klaritromicina (npr. suspenzija) ili neki drugi antibiotik.

Posebna populacija: Nuspojave u imunokompromitiranih bolesnika (vidjeti odjeljak e) ispod).

d) Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja provedena su primjenom klaritromicin suspenzije na djeci u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Zbog toga djeca mlađa od 12 godina trebaju koristiti klaritromicin pedijatrijsku suspenziju.. Očekuje se da frekvencija, tip i težina nuspojava u djece bude ista kao i u odraslih.

Imunokompromitirani bolesnici

U bolesnika koji boluju od AIDS-a ili drugih imunokompromitirajućih bolesti koji primaju visoke doze klaritromicina tijekom duljeg vremenskog razdoblja za liječenje mikobakterijskih infekcija, teško je razlučiti koje su nuspojave povezane s primjenom lijeka, a koje su znakovi podležeće bolesti virusa humane imunodeficiencije (HIV) ili druge istodobne bolesti.

U odraslih bolesnika, najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih ukupnom dnevnom dozom od 1000 mg i 2000 mg klaritromicina bile su: mučnina, povraćanje, promjene osjeta okusa, bol u abdomenu, proljev, osip, flatulencija, glavobolja, konstipacija, smetnje sluha, povišene serumske vrijednosti jetrenih enzima aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze (AST i ALT). Dodatne manje učestale nuspojave uključuju dispneju, nesanicu i suha usta. Incidencija pojave nuspojava je bila usporediva u

H A L M E D
10 - 04 - 2024
O D O B R E N O

bolesnika liječenih s 1000 mg i 2000 mg klaritromicina, ali je općenito bila 3 do 4 puta veća kod onih bolesnika koji su primali ukupnu dnevnu dozu od 4000 mg klaritromicina.

U imunokompromitiranih bolesnika ocjena laboratorijskih vrijednosti je provedena analizom odgovarajućih vrijednosti izvan značajnih odstupanja (npr. krajnjih gornjih ili donjih granica) za specifičan test. Na osnovi tih kriterija, oko 2-3% bolesnika koji su primali 1000 mg ili 2000 mg klaritromicina dnevno imali su ozbiljno povišene vrijednosti AST i ALT, kao i izrazito nizak broj leukocita i trombocita. Manji postotak bolesnika imao je i povišene razine ureje u krvi. Nešto viša incidencija abnormalnih vrijednosti primijećena je u bolesnika koji su primali 4000 mg dnevno, kod svih vrijednosti osim leukocita.

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

Pri primjeni prevelike doze klaritromicina mogu se očekivati probavne smetnje. U jednog bolesnika s bipolarnim poremećajem, primjena 8 g klaritromicina imala je za posljedicu promjenu mentalnog statusa, paranoično ponašanje, hipokalemiju i hipoksemiju.

U slučajevima predoziranja potrebno je što prije odstraniti neapsorbiranu količinu lijeka iz želuca te poduzeti odgovarajuće potporne mjere liječenja. Kao i drugi makrolidni antibiotici, klaritromicin se ne može u značajnijoj mjeri ukloniti iz seruma postupkom hemodijalize ili peritonealne dijalize.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Klaritromicin 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 naspram većine organizama, uključujući mycobacterium spp. Iznimka je Haemophilus influenzae gdje je metabolit dva puta aktivniji u odnosu na sam klaritromicin.

Klaritromicin je *in vitro* djelotvoran protiv sljedećih mikroorganizama:

Gram pozitivne bakterije - Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin), Streptococcus pyogenes (beta-hemolitički streptokoki grupe A), alfa-hemolitički streptokoki (viridans grupa) Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes.

Gram negativne bakterije - Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni.

Mikoplazme - Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum.

Ostali mikroorganizmi - Chlamydia trachomatis, Mycobacterium avium, Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium intracellulare.

Anaerobi – Bacteroides fragilis osjetljiv na makrolide, Clostridium perfringens, Peptococcus species, Peptostreptococcus species, Propionibacterium acnes.

Klaritromicin posjeduje baktericidnu aktivnost protiv nekoliko bakterijskih sojeva, uključujući Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, H. pylori i Campilobacter spp.

Granične vrijednosti

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

| Granične vrijednosti (minimalna inhibitorna koncentracija, mg/L) | | |
|--|-------------------------|-----------------------|
| mikroorganizmi | osjetljivost (\leq) | rezistencija ($>$) |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | 1 mg/L | 2 mg/L |
| <i>Streptococcus A, B, C i G</i> | 0,25 mg/L | 0,5 mg/L |
| <i>Streptococcus pneumonia</i> | 0,25 mg/L | 0,5 mg/L |
| grupa <i>Viridans streptococcus</i> | IE | IE |
| <i>Haemophilus spp.</i> | 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 epidemiološkim vrijednostima (ECOFF), što razlikuje izolate divljeg tipa od onih sa smanjenom osjetljivošću

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

Mehanizam rezistencije

Mehanizmi rezistencije protiv makrolidnih antibiotika uključuju promjenu ciljnog mjesta antibiotika ili se temelje na modifikaciji i/ili aktivnom efluksu antibiotika.

Razvoj rezistencije može biti posredovan kromosomima ili plazmidima i potaknut da postane konstitutivan.

Bakterije rezistentne na makrolide proizvode enzime koji dovode do metilacije rezidualnog adenina na ribosomskoj RNA te posljedično do inhibicije vezanja antibiotika na ribosom. Organizmi rezistentni na makrolide obično imaju križnu rezistenciju i na linkozamide i na streptogramin B, baziranu na metilaciji veznog mjesta na ribosomu.

Postoji potpuna križna rezistencija između klaritromicina, eritromicina i azitromicina. Meticilin-rezistentni stafilocoki i penicilin-rezistentni *Streptococcus pneumoniae* rezistentni su na makrolide poput klaritromicina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika oralno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem uspoređivana je s farmakokinetikom 250 mg i 500 mg tableta s trenutnim oslobađanjem u odraslih ispitanika. Utvrđeno je da je stupanj apsorpcije ekvivalentan, u slučaju da su primijenjene jednake dnevne doze. Apsolutna bioraspoloživost je otprilike 50%, uz biološku valjanost od 50%.

Nepredviđena akumulacija lijeka je neznatna ili je uopće nema, a metabolička dispozicija pri višekratnom doziranju je jednaka u svih životinjskih vrsta u kojih je ispitivana.

Distribucija

Obzirom na ekvivalentni stupanj apsorpcije, sljedeći *in vitro* i *in vivo* podaci odnose se i na oblik tableta s produljenim oslobađanjem:

In vitro ispitivanja pokazala su da je vezanje klaritromicina za proteine plazme oko 70%, pri koncentraciji u plazmi od 0,45 do 4,5 µg/ml. Smanjenje vezanja na 41% pri koncentraciji klaritromicina u plazmi od 45,0 µg/ml ukazuje na zasićenost mjesta vezivanja. Međutim to se javlja kod koncentracija koje su znatno veće od terapijskih.

In vivo: Koncentracija klaritromicina u svim tkivima je nekoliko puta veća od koncentracije u plazmi, uz izuzetak središnjeg živčanog sustava. Najveće koncentracije utvrđene su u plućima i jetri, gdje su vrijednosti i do 10 - 20 puta veće nego koncentracije u plazmi.

Biotransformacija

Metabolizmom prvog prolaska kroz jetru dolazi do stvaranja mikrobiološki aktivnog metabolita 14-hidroksiklaritromicina.

Eliminacija

Kod primjene 500 mg klaritromicina dva puta na dan, izlučivanje u urinu je 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. 5 do 10% nepromijenjenog lijeka izlučuje se u stolici.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika klaritromicina je nelinearna. Nakon primjene jedne tablete s produljenim oslobađanjem od 500 mg na dan u bolesnika koji nisu bili natašte, u stanju dinamičke ravnoteže vršna koncentracija klaritromicina u plazmi bila je 1,3 µg/ml, a 14-hidroksi metabolita 0,48 µg/ml. Nakon primjene doze od 1000 mg na dan, spomenute vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže bile su 2,4 µg/ml, odnosno 0,67 µg/ml. Poluvrijeme eliminacije klaritromicina i metabolita je bilo 5,3 h, odnosno 7,7 h. Prividna poluvremena klaritromicina i njegovog hidroksiliranog metabolita obično su duža pri višim dozama.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima s ponovljenim dozama klaritromicina, toksičnost je bila razmjerna dozi i trajanju liječenja. Jetra je bila primarni ciljani organ kod svih vrsta, s hepatičkim lezijama uočanima u pasa i majmuna nakon 14 dana. Nisu poznate razine sistemske izloženosti povezane s toksičnosti, no toksične doze u mg/kg su bile veće od preporučenih terapijskih doza u ljudi.

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima nije uočen mutageni potencijal klaritromicina.

U ispitivanjima plodnosti i razmnožavanja na štakorima nisu primijećeni štetni učinci. Studije na štakorima, kunićima i majmunima nisu ukazale na teratogenost klaritromicina, međutim, administracija klaritromicina imala je neke štetne učinke na embriofetalni razvoj. U ispitivanjima na Sprague-Dawley štakorima uočena je niska incidencija (6%) kardiovaskularnih poremećaja za koje se smatra da su posljedica spontane ekspresije genskih promjena. U ispitivanjima provedenim na miševima uočena je varijabilna incidencija rascjepa nepca (3- 30%), dok je gubitak embrija opažen u majmuna pri dozama koje su bile toksične za majku.

Nisu zabilježeni drugi toksikološki nalazi koji se smatraju relevantnima za terapijski raspon doza preporučeni u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

citratna kiselina, bezvodna
natrijev alginat
natrijev kalcijev alginat
laktoza hidrat
povidon
talk
stearatna kiselina
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
makrogol 400
makrogol 8000
titanijev dioksid
boja kinolin žuta (E104)
sorbatna kiselina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

7 (1x7) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

| |
|--------------------|
| H A L M E D |
| 10 - 04 - 2024 |
| ODOBRENO |

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-030175902

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. siječanj 2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. svibanj 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. travanj 2024.

| |
|-----------------------|
| H A L M E D |
| 10 - 04 - 2024 |
| ODOBRENO |