

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Fromilid 125 mg/5 ml granule za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml oralne suspenzije (1 štrcaljka za usta) sadrži 125 mg klaritromicina.

1 ml oralne suspenzije sadrži 25 mg klaritromicina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- saharoza: 331,0 mg/ml oralne suspenzije

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.

Granule za oralnu suspenziju su sitne, nejednakomjerno velike granule, bijele do skoro bijele boje, mirisa na bananu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fromilid granule za oralnu suspenziju su indicirane za liječenje djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina.

Fromilid 125 mg/5 ml granule za oralnu suspenziju namijenjene su za liječenje bakterijskih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na klaritromicin (vidjeti dio 4.4. i 5.1.) Indikacije uključuju:

- infekcije donjih dišnih putova (bronhitis, upala pluća) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1. vezano uz ispitivanje osjetljivosti),
- infekcije gornjih dišnih putova (faringitis, sinusitis),
- infekcije kože i potkožnog tkiva (npr. folikulitis, celulitis, erizipel) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1. vezano uz ispitivanje osjetljivosti),
- akutna infekcija srednjeg uha.

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

4.2. Doziranje i način primjene

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

Preporučene doze i raspored doziranja:

Liječenje obično traje 5 do 10 dana, ovisno o prisutnom patogenu i ozbiljnosti stanja. Preporučena dnevna doza Fromilid 125 mg/5 ml granula za oralnu suspenziju u djece navedena je u sljedećoj tablici i temelji se na 7,5 mg/kg uz režim doziranja dvaput dnevno do maksimalne doze od 500 mg dvaput dnevno. Pripravljena suspenzija može se uzimati s obrokom ili bez njega, a može se uzimati s

mlijekom.

Doziranje na temelju tjelesne mase (kg)		
Tjelesna masa* (kg)	Približna dob (godine)	Doziranje (ml) dvaput dnevno
8-11	1-2	2,50
12-19	3-6	5,00
20-29	7-9	7,50
30-40	10-12	10,00

* Doziranje u djece lakše od 8 kg mora se temeljiti na kg tjelesne mase (približno 7,5 mg/kg dvaput dnevno).

Oštećenje funkcije bubrega

U djece s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min/1,73m², doza klaritromicina mora se smanjiti za polovicu do 7,5 mg/kg dnevno. Doziranje se ne smije nastaviti nakon 14 dana u tih bolesnika.

Priprema za upotrebu: vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na druge makrolidne antibiotike.

Istodobna primjena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina je kontraindicirana zbog moguće pojave toksičnosti derivata ergotamina.

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

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

Istodobna primjena klaritromicina i bilo kojeg od sljedećih lijekova kontraindicirana je: astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid, terfenadin, budući da može uzrokovati produljenje QT intervala i srčane aritmije, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

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

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

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

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

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

Klaritromicin se uglavnom izlučuje putem jetre. Stoga antibiotike treba oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Oprez je također potreban pri primjeni klaritromicina u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.1.).

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

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

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

Savjetuje se oprez kod istodobne primjene klaritromicina i triazolobenzodiazepina, kao što su triazolam i midazolam za intravensku i primjenu na usnu sluznicu (vidjeti dio 4.5.).

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, pimoizid 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 se mora koristiti u kombinaciji s dodatnim odgovarajućim antibioticima.

Blage do umjerene infekcije kože i mekog tkiva: Ove infekcije najčešće su 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 mekog tkiva, poput onih koje uzrokuje *Corynebacterium minutissimum*, akne (*acne vulgaris*) i erizipel te u situacijama gdje se ne mogu primijeniti penicilinski antibiotici.

Potreban je oprez kod istodobne primjene klaritromicina i drugih lijekova koji induciraju enzim 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 rabdomiolize u bolesnika koji su ove lijekove koristili istodobno. Bolesnike se mora pratiti radi pojave znakova i simptoma miopatije. U situacijama kada se istodobna primjena klaritromicina sa statinima ne može izbjeći, preporučuje se propisivanje najniže postojeće doze statina. Može se uzeti u obzir primjena 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 kontrolirati koncentraciju glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5.).

Oralni antikoagulansi: Postoji rizik od pojave ozbiljnog krvarenja i znatnog povećanja internacionalno standardiziranog vremenskog raspona pretvaranja protrombina u trombin (INR) i protrombinskog vremena (PV) pri istodobnoj primjeni klaritromicina i varfarina (vidjeti dio 4.5.). INR i PV se mora učestalo kontrolirati za vrijeme istodobne primjene klaritromicina i oralnih antikoagulansa. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s direktnim oralnim antikoagulansima kao što su dabigatran, rivaroksaban, 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 povećanog broja neosjetljivih bakterija i gljivica. Ako dođe do superinfekcije, treba započeti s odgovarajućom terapijom.

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

Lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s porfirijom.

Saharoza

Fromilid sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj

lijek.

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 ispiti vanju provedenom na 14 zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena klaritromicina i terfenadina rezultirala je dvostrukim do trostrukim povećanjem razine acidnog metabolita terfenadina u serumu te produljenjem QT intervala; ovo nije dovelo do bilo kakvog klinički prepoznatljivog učinka. Slični učinci uočeni su pri istodobnoj primjeni astemizola i drugih makrolida.

Ergotamin/dihidroergotamin

Izvješća nakon stavljanja lijeka u promet navode da je istodobna primjena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina povezana s akutnom toksičnošću ergot alkaloida koju karakterizira vazospazam, ishemija ekstremiteta i drugih tkiva uključujući središnji živćani 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 lijećenja 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.

Ućinci drugih lijekova na klaritromicin

Lijekovi koji su induktori CYP3A (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava) mogu potaknuti metabolizam klaritromicina. To može rezultirati subterapijskim razinama klaritromicina dovodeći do smanjene učinkovitosti. Nadalje, možda će biti potrebno kontrolirati razine induktora CYP3A u plazmi, koje se mogu povećati uslijed inhibicije CYP3A klaritromicinom (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 utjeću na cirkulirajuće koncentracije klaritromicina; možda

će biti potrebno razmotriti prilagodbu doze ili primjenu drugog lijeka.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin

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

Etravirin

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

Flukonazol

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

Ritonavir

Farmakokinetičko ispitivanje pokazalo je da je istodobna primjena 200 mg ritonavira svakih osam sati i 500 mg klaritromicina svakih 12 sati rezultirala značajnom inhibicijom metabolizma klaritromicina. Kod istodobne primjene ritonavira, C_{max} (maksimalna koncentracija) klaritromicina povećala se za 31%, C_{min} (minimalna koncentracija) povećala se za 182%, a AUC (površina ispod krivulje) povećala se za 77%. Uočena je gotovo potpuna inhibicija stvaranja 14-OH-klaritromicina. Zbog velike terapijske širine za klaritromicin, nije potrebno smanjivati dozu u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, za bolesnike 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 ritonavikom.

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 ispo, dvosmjerne interakcije lijekova).

Učinak klaritromicina na druge lijekove

Interakcije na bazi CYP3A

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

Primjena klaritromicina kontraindicirana je u bolesnika koji dobivaju supstrate CYP3A astemizol, cisaprid, domperidon, pimozyd 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.).

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

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

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

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK)

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

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

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) davao se u kombinaciji s omeprazolom (40 mg dnevno) zdravim odraslim ispitanicima. Istodobnom primjenom klaritromicina, koncentracije omeprazola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su se povisile (C_{max} , AUC_{0-24} i $t_{1/2}$ za 30%, 89% odnosno 34%). Prosječna 24-satna pH vrijednost u želucu bila je 5,2 kada se omeprazol primjenjivao sam, odnosno 5,7 kada su 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 povećanim izlaganjem inhibitoru fosfodiesteraze. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze sildenafil, tadalafila i vardenafila pri

istodobnoj primjeni s klaritromicinom.

Teofilin, karbamazepin

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

Tolterodin

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

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Kada se midazolam istodobno primijenio s tabletama klaritromicina (500 mg dvaput dnevno), AUC (površina ispod krivulje) midazolama se povećala 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 na usnu sluznicu, kojom se može zaobići presistemska eliminacija lijeka, će vjerojatno rezultirati sličnom interakcijom primijećenom nakon intravenske prije nego 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. pospanost i smetenost) 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 pomno nadzirati kako bi se uočile nuspojave na sistemske kortikosteroide.

Interakcije s drugim lijekovima

Kolhicin

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

Digoksin

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

Zidovudin

Istodobna oralna primjena tableta klaritromicina i zidovudina u odraslih osoba oboljelih od HIV-a može uzrokovati smanjenje koncentracija zidovudina u stanju dinamičke ravnoteže. Budući da klaritromicin utječe na apsorpciju istodobno peroralno primijenjenog zidovudina, ovaj se utjecaj može

uvelike izbjeći primjenom doza klaritromicina i zidovudina u intervalu od 4 sata između uzimanja pojedinog lijeka. Ova interakcija se ne pojavljuje u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HIV-om koji uzimaju suspenziju klaritromicina sa zidovudinom ili dideoksinozinom. Ova interakcija je malo vjerojatna kada se klaritromicin primjenjuje putem intravenske infuzije.

Fenitoin i valproat

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

Dvosmjerne interakcije lijekova

Atazanavir

I klaritromicin i atazanavir su supstrati i inhibitori CYP3A te postoji dokaz dvosmjerne interakcije lijekova. Istodobna primjena klaritromicina (500 mg dvaput dnevno) i atazanavira (400 mg jednom dnevno) rezultirala je dvostrukim povećanjem izloženosti klaritromicinu i 70%-tnim smanjenjem izloženosti 14-OH-klaritromicinu, s 28%-tnim povećanjem AUC atazanavira. Zbog velike terapijske širine klaritromicina, nije potrebno smanjiti dozu u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min), dozu klaritromicina treba smanjiti za 50%. Za bolesnike s klirensom kreatinina <30 ml/min, dozu klaritromicina treba smanjiti za 75% pomoću odgovarajuće formulacije klaritromicina. Doze klaritromicina veće od 1000 mg na dan ne smiju se primjenjivati istodobno 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 dvaput dnevno) i sakvinavira (meke želatinske kapsule, 1200 mg triput dnevno) u 12 zdravih dobrovoljaca rezultirala je vrijednostima AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) i C_{max} (maksimalne koncentracije) sakvinavira u stanju dinamičke ravnoteže koje su bile za 177% i 187% više od onih uočenih kod primjene samog sakvinavira. Vrijednosti AUC i C_{max} klaritromicina bile su približno 40% više od onih uočenih kod primjene samog klaritromicina. Nije potrebno prilagođavati dozu kada se dva lijeka istodobno primjenjuju ograničeno vrijeme pri dozama, odnosno s formulacijama koje su ispitane. Učinci opaženi tijekom ispitivanja interakcije lijekova s formulacijom meke želatinske kapsule možda neće biti reprezentativni za učinke s formulacijom tvrde želatinske kapsule sakvinavira. Učinci opaženi tijekom ispitivanja interakcije lijekova u kojima se koristio samo sakvinavir možda neće biti reprezentativni za primjenu kombinacije sakvinavira i ritonavira. Kada se sakvinavir istodobno primjenjuje s ritonavinom, potrebno je obratiti pažnju na potencijalne učinke ritonavira na klaritromicin.

Bolesnice koje uzimaju peroralne kontraceptive mora se upozoriti da kontracepcija može prestati djelovati ako dođe do proljeva, povraćanja ili krvarenja 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 štetnih učinaka na embriofetalni razvoj. U nekim je opservacijskim ispitivanjima u kojima se ocjenjivala izloženost klaritromicinu u prvom i drugom tromjesečju trudnoće zabilježen povećan rizik od spontanog pobačaja u odnosu na uporabu drugog ili nijednog antibiotika u istom razdoblju. Dostupna epidemiološka ispitivanja rizika od većih urođenih malformacija uz primjenu makrolida, uključujući klaritromicin, tijekom trudnoće daju oprečne rezultate. Stoga se primjena tijekom trudnoće ne preporučuje bez pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika.

Dojenje

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

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, smetenosti i dezorijentiranosti koji se mogu javiti kod primjene ovog lijeka.

4.8. Nuspojave

a. Sažetak sigurnog profila

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

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

b. Sažeti tablični prikaz nuspojava

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

Reakcije koje se u najmanju ruku smatraju mogućima, a vezane su uz primjenu klaritromicina prikazane su po organskim sustavima i učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nepoznato (nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet; učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznato
		trombocitemija ² , eozinofilija ³	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost	anafilaktična reakcija, angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija, smanjeni apetit	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	tjeskoba, nervoza ²	psihotični poremećaji, stanje smetenosti ⁴ , depersonalizacija, depresija, dezorijentiranost, halucinacije, abnormalni snovi, manija
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija, glavobolja	omaglica, pospanost ⁴ , tremor	konvulzije, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezija
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica, poremećaj sluha, tinitus	gluhoća
Srčani poremećaji		produljeni QT interval na elektrokardiogramu, palpitacije	torsade de pointes, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija
Krvožilni poremećaji			krvarenje
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		krvarenje iz nosa ¹	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, dispepsija, mučnina, bol u abdomenu	gastroezofagealna refluksna bolest ¹ , gastritis, proktalgija ¹ , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija ³ , konstipacija, suha usta, podrigivanje, vjetrovi	akutni pankreatitis, promjena boje jezika, promjena boje zubi
Poremećaji jetre i žuči	abnormalni rezultati testova jetrene funkcije	kolestaza ³ , hepatitis ³ , povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza ³	zatajenje jetre, hepatocelularna žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, hiperhidroza	svrbež, urtikarija, makulopapularni osip ²	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

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznato
			uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS), akne
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazam ² , mialgija ¹	rabdomioliza ^{1,5} , miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		loše osjećanje ³ , povišena temperatura ² , opća slabost, bol u prsima ³ , zimica ³ , umor ³	
Pretrage		povišena alkalna fosfataza u krvi ³ , povišena laktat dehidrogenaza u krvi ³	Produljen INR, produljeno protrombinsko vrijeme ⁷ , abnormalna boja urina

¹ Nuspojave zabilježene samo za formulaciju tableta s produljenim oslobađanjem

² Nuspojave zabilježene samo za formulaciju granula za oralnu suspenziju

³ Nuspojave zabilježene samo za formulaciju tableta s trenutnim oslobađanjem

^{4,5} Vidjeti dio c)

c. Opis odabranih nuspojava

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 a 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 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 ileostomiju ili kolostomiju) ili funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima sa skraćenim vremenom pasaže kroz crijeva. U nekoliko izvješća zabilježeni su ostaci tableta u sadržaju proljeva. Preporučuje se bolesnike u kojih su primijećeni ostaci tablete u stolici i u kojih nema poboljšanja stanja prebaciti na drugu formulaciju klaritromicina (npr. suspenziju) ili drugi antibiotik.

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

d. Pedijatrijska populacija

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

Očekuje se da će učestalost, vrsta i ozbiljnost 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 s 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 primarne bolesti virusa humane imunodeficiencije (HIV) ili druge istodobne bolesti.

U odraslih, najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika liječenih s ukupnim dnevnim dozama od 1000 mg i 2000 mg klaritromicina bile su: mučnina, povraćanje, promjene osjeta okusa, bol u abdomenu, proljev, osip, vjetrovi, glavobolja, konstipacija, poremećaj sluha, povećanje razine SGOT (engl. *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) i SGPT (engl. *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) 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 SGOT-a i SGPT-a, te abnormalno nizak broj leukocita i trombocita. Niži postotak bolesnika u ove dvije skupine doziranja također je imao povećane razine ureje u krvi. Neznatno viša incidencija abnormalnih vrijednosti opažena je u bolesnika koji su dnevno primali 4000 mg za sve parametre osim za leukocite.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Klaritromicin je antibiotik koji pripada skupini makrolidnih antibiotika. Antibakterijsku aktivnost ostvaruje vezanjem na 50S ribosomsku podjedinicu osjetljive bakterije te tako sprječava translokaciju aktiviranih aminokiselina. Inhibira intracelularnu sintezu proteina osjetljivih bakterija.

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

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

Gram-pozitivne bakterije: *Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin); *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolitički streptokoki grupe A); alfa-hemolitički streptokoki (grupa viridans); *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*.

Drugi organizmi: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Chlamydia pneumoniae*.

Anaerobi: *Bacteroides fragilis* osjetljiv na makrolide; *Clostridium perfringens*; vrste *Peptococcus*; vrste *Peptostreptococcus*; *Propionibacterium acnes*.

Klaritromicin također posjeduje baktericidnu aktivnost protiv nekooliko bakterijskih sojeva. Organizmi uključuju *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Brahamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* i vrste *Campylobacter*.

Granične vrijednosti

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

Granične vrijednosti (MIK, mg/L)		
Mikroorganizam	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 pneumonia</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" (engl. *insufficient evidence*) označava nedostatak dokaza da ti sojevi dobro odgovaraju na terapiju lijekom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

koncentracije i vremena (AUC x vrijeme) jesu 4 µg/ml x h nakon doze od 250 mg i 11 µg/ml x h nakon doze od 500 mg.

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Klaritromicin se metabolizira u jetri. Poznato je najmanje 7 metabolita. Najvažniji je 14-OH-klaritromicin. Poluvrijeme eliminacije klaritromicina pri dozi od 250 mg/12 sati iznosi 3 do 4 sata, a kod doze od 500 mg 5 do 7 sati.

Eliminacija

Klaritromicin se izlučuje urinom kao metabolit ili nepromijenjen i u manjem postotku stolicom (4%). Približno 20% 250-miligramske i 30% 500-miligramske doze izluči se nepromijenjeno urinom. Urinom se izluči i 10 do 15% doze kao 14-OH-klaritromicin.

Utjecaj životne dobi na farmakokinetiku

Dojenčad i djeca

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

Starije osobe

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

Utjecaj bolesti na farmakokinetiku

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

Koncentracije klaritromicina u stanju dinamičke ravnoteže u osoba s oštećenjem funkcije jetre ne razlikuju se od koncentracija u zdravih osoba, a koncentracije 14-OH-klaritromicina su niže.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Plodnost, reprodukcija i teratogenost

Ispitivanja provedena na štakorima kod oralnih doza do 500 mg/kg dnevno (najveća doza povezana s otvorenim bubrežnom toksičnošću) nisu pokazala nikakve dokaze o štetnim učincima vezanim uz klaritromicin na plodnost muškaraca. Ova doza odgovara ekvivalentnoj dozi za ljude (HED) od približno 5 puta najveće preporučene doze za ljude (MRHD), na osnovi mg/m^2 za pojedince od 60 kg.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

karbomer
povidon
hipromelozaftalat
talk
ricinusovo ulje, djevičansko
ksantanska guma
aroma banane (sadržava saharozu)
citratna kiselina
kalijev sorbat (E202)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
titanijev dioksid (E171)
saharoza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Rok valjanosti nakon pripreme suspenzije: 14 dana uz čuvanje na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica, polietilenski zatvarač i plastična štrcaljka za usta od 5 ml: 25 g granula za pripremu 60 ml oralne suspenzije, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Za pripremu suspenzije potrebno je 42 ml pročišćene odnosno prokuhane vode:

- bočicu protresite,
- dodajte približno pola potrebne količine vode te dobro protresite,
- dodajte preostalu količinu vode do oznake na bočici. Ponovno dobro protresite.

Pripremljena suspenzija je homogena, bijela do žućkasta, mirisa na bananu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

HR-H-148376472

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.07.2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.04.2024.