

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lekoklar XL 500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta s prilagođenim oslobađanjem sadržava 500 mg klaritromicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Oker žute, ovalne, bikonveksne tablete, s oznakom 500 na jednoj strani, CXL na drugoj strani, i s mirisom vanilije, širine 9.7- 10.00 mm, duljine 20.3-20.7 mm i debljine 7.7-8.4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lekoklar XL tablete s prilagođenim oslobađanjem indicirane su za liječenje odraslih i djece starije od 12 godina.

Lekoklar XL tablete s prilagođenim oslobađanjem indicirane su za liječenje bakterijskih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na klaritromicin:

- infekcije donjega dijela dišnog sustava, kao što su akutni i kronični bronhitis te pneumonija
- infekcije gornjega dijela dišnog sustava, kao što su sinusitis i faringitis
- infekcije kože i mekog tkiva blage do umjerene težine, kao što su folikulitis, celulitis i erizipel. (vidjeti dio 4.4 i 5.1)

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Preporučena dnevna doza lijeka je jedna tableta od 500 mg, koju treba uzeti za vrijeme jela. Kod težih infekcija dnevna se doza može povećati do dvije tablete s prilagođenim oslobađanjem od 500 mg. Liječenje obično traje od 6 do 14 dana.

Djeca mlađa od 12 godina

Djeca mlađa od 12 godina ne smiju uzimati Lekoklar XL tablete s prilagođenim oslobađanjem. Klinička ispitivanja provedena su sa klaritromicin pedijatrijskom suspenzijom u djece starosti od 6 mjeseci do 12 godina. Stoga u djece ispod 12 godina treba primjenjivati pedijatrijsku suspenziju (granule za oralnu suspenziju).

Stariji bolesnici

Za starije bolesnike (osim kod teškog oštećenja bubrega) nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Lekoklar XL 500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem se ne smiju primjenjivati u bolesnika sa značajnim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml / min) jer pri primjeni ovog lijeka nije moguće smanjiti doziranje klaritromicina.

Lekoklar XL 500 mg tablete s trenutnim oslobađanjem mogu se upotrijebiti u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.3). U bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega, s klirensom kreatinina < 30 mL/min, potrebno je primijeniti pola doze klaritromicina, odnosno 250 mg jedanput na dan ili 250 mg dva puta na dan kod težih infekcija. Liječenje u tih bolesnika ne smije biti dulje od 14 dana.

Za bolesnike s umjerenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30 do 60 ml / min), potrebno je provesti smanjenje doze za 50%, što rezultira maksimalnom dozom jedne tablete Lekoklar XL 500 mg na dan. S obzirom da se Lekoklar XL 500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem ne smiju lomiti, ovaj lijek se ne smije primijeniti u ovoj populaciji bolesnika. Željenu dozu je potrebno postići drugim oblicima klaritromicina.

Način primjene

Lekoklar XL tablete s prilagođenim oslobađanjem uzimaju se za vrijeme jela, s malo vode.

Lekoklar XL tablete s prilagođenim oslobađanjem se ne smiju lomiti niti žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Uporaba klaritromicina je kontraindicirana u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar, druge makrolidne antibiotike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

S obzirom da se doza ne može smanjiti ispod 500 mg dnevno, primjena Lekoklar XL 500 mg tableta s prilagođenim oslobađanjem je kontraindicirana u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min. Sve druge formulacije mogu se primjenjivati u ovoj skupini bolesnika.

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

Istodobna primjena klaritromicina i bilo kojeg od sljedećih lijekova je kontraindicirana: astemizol, cisaprid, pimoziđ, terfenadin; budući da istodobna primjena može rezultirati produljenjem QT intervala i srčanim aritmijama, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.5).

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

Istodobna primjena 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 i rabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).

Kao što je slučaj i s drugim snažnim inhibitorima CYP3A4, klaritromicin se ne smije koristiti u bolesnika koji uzimaju kolhicin.

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

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

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

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)), potrebno je odmah prekinuti terapiju klaritromicinom i hitno započeti s odgovarajućim liječenjem.

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

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

Klaritromicin se uglavnom izlučuje putem jetre. Stoga se taj antibiotik mora s opreznom primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Oprez je također potreban pri primjeni klaritromicina u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega.

Prilikom uporabe klaritromicina opisana je jetrena disfunkcija, uključujući povećane jetrenih enzima, te hepatocelularni i / ili kolestatski hepatitis, sa žuticom ili bez. Ova jetrena disfunkcija može biti teška i 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. Bolesnicima se mora savjetovati da prekinu liječenje i obrate se svom liječniku ukoliko se razviju znakovi i simptomi bolesti jetre, kao što su anoreksija, žutica, tamna mokraća, 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* (CDAD) 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* treba uzeti u obzir u svih bolesnika u kojih se pojavi proljev nakon primjene antibiotika. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu jer je zabilježeno pojavljivanje proljeva povezanog s *Clostridium difficile* i dva mjeseca nakon primjene antibiotika. Stoga se mora razmotriti prekid terapije klaritromicinom bez obzira na indikaciju. Potrebno je provesti mikrobiološko testiranje te započeti odgovarajuće liječenje. Potrebno je izbjegavati lijekove koji inhibiraju peristaltiku.

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

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

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

Kardiovaskularni događaji

Produljena srčana repolarizacija i produljeni QT interval, rizik od razvoja srčane aritmije i *torsade de pointes*, su uočeni u liječenju s makrolidima uključujući klaritromicin (vidjeti dio 4.8). Zato što sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika za razvoj ventrikularnih aritmija (uključujući *torsade de pointes*), klaritromicin treba koristiti s oprezom u sljedećih bolesnika;

- Bolesnika s bolešću koronarnih arterija, teškom insuficijencijom srca, smetnjama vodljivosti ili klinički značajnom bradikardijom.
- Bolesnika koji imaju poremećaj elektrolita. Klaritromicin se ne smije dati bolesnicima sa hipokalijemijom (vidjeti dio 4.3).

- Bolesnika koji istodobno primjenjuju druge lijekove koji produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena klaritromicina s astemizolom, cisapridomom, pimozidom i terfendinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
- Klaritromicin se ne smije koristiti u bolesnika s kongenitalnom ili dokumentiranim stečenim produljenjem QT intervala ili anamnezom 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

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

Blage do umjerene infekcije kože i mekih tkiva

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

U slučaju teških akutnih reakcija preosjetljivosti, poput anafilaksije, Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, DRESS i Henoch- Schonlein purpura, terapija klaritromicinom se mora smjesta prekinuti te odmah započeti s odgovarajućim liječenjem.

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

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Istodobna primjena klaritromicina i lovastatina ili simvastatina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Potreban je oprez prilikom propisivanja klaritromicina s drugim statinima. Zabilježeni su slučajevi rbdomiolize kod bolesnika koji su istodobno uzimali klaritromicin i statine. Bolesnike se mora pratiti radi pojave znakova i simptoma miopatije. U situacijama kada se istodobna primjena klaritromicina sa statinima ne može izbjeći, preporuča se propisivanje najniže registrirane doze statina. Može se uzeti u obzir i primjena statina koji ne ovisi o CYP3A metabolizmu (npr. fluvastatin) (vidjeti dio 4.5).

Oralni hipoglikemici/inzulin

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

Oralni antikoagulansi

Postoji rizik 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 protrombinsko vrijeme treba 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.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Cisaprid, pimozid, astemizol i terfenadin, domiperidon

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

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

Ergotamin/dihidroergotamin

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

Oralni midazolam

Kad se midazolam istodobno primjenjivao s tabletama klaritromicina (500 mg dva puta dnevno), AUC midazolama povećao se 7 puta nakon oralne primjene midazolama. Istodobna primjena oralnog midazolama i klaritromicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Istodobna primjena klaritromicina i lovastatina ili simvastatina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) s obzirom da se ovi statini ekstenzivno metaboliziraju putem CYP3A4 i istodobno liječenje s klaritromicinom povećava njihovu koncentraciju u plazmi, što povećava rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize kod bolesnika koji su istodobno uzimali klaritromicin i statine. Ako se liječenje s klaritromicinom ne može izbjeći, liječenje s lovastatinom ili simvastatinom se mora prekinuti dok se uzima klaritromicin.

Potrebna je oprez prilikom propisivanja klaritromicin s drugim statinima. U situacijama kada se istodobna primjena klaritromicina sa statinima ne može izbjeći, preporuča se propisivanje najniže registrirane doze statina. Može se uzeti u obzir i primjena statina koji ne ovisi o CYP3A metabolizmu (npr. fluvastatin) (vidjeti dio 4.5). Bolesnike se mora pratiti radi pojave znakova i simptoma miopatije.

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

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.

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.

Učinci drugih lijekova na klaritromicin

Lijekovi koji su induktori CYP3A (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava) mogu potaknuti metabolizam klaritromicina. Ovo 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 pogledajte informacije o lijeku za primijenjeni lijek koji djeluje na CYP3A4). Istodobna primjena rifabutina i klaritromicina rezultirala je povećanjem razina rifabutina i smanjenjem razina klaritromicina u serumu zajedno s povećanim rizikom pojave uveitisa.

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

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin

Snažni induktori metabolizma citokroma P450 kao što su efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin mogu ubrzati metabolizam klaritromicina te stoga sniziti razine klaritromicina u plazmi, pri tom povećavajući 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

Etavirin je smanjio izloženost klaritromicinu; međutim, koncentracije aktivnog metabolita, 14-OH-klaritromicina, su bile povećane. S obzirom da 14-OH-klaritromicin ima smanjenu aktivnost naspram *Mycobacterium avium* kompleksa, može biti promijenjena ukupna aktivnost naspram patogena; stoga je potrebno razmotriti primjenu zamjenskog liječenja *Mycobacterium avium* kompleksa.

Flukonazol

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

Ritonavir

Farmakokinetičko ispitivanje je pokazalo 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) za 182%, a AUC (površina ispod krivulje) 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 bubrežne funkcije trebaju se u obzir uzeti sljedeće prilagodbe doze: za bolesnike s klirensom kreatinina (CL_{CR}) 30 do 60 mL/min, dozu klaritromicina potrebno je smanjiti za 50%. Za bolesnike s klirensom kreatinina (CL_{CR}) < 30 mL/min, dozu klaritromicina potrebno je smanjiti za 75%. Doze klaritromicina veće od 1 g/dan ne smiju se istodobno primjenjivati s ritonavinom.

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

Učinak klaritromicina na druge lijekove

Interakcije na bazi CYP3A

Istodobna primjena klaritromicina, za koji je poznato da inhibira CYP3A, i lijeka koji se primarno metabolizira pomoću CYP3A, povezana je s povećanjem koncentracije lijekova što može dovesti do povećanja ili produljenja terapijskih učinaka ili nuspojava istodobno primijenjenog lijeka. Klaritromicin je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika koji primaju druge lijekove za koje se zna da su supstrati CYP3A, posebno ako CYP3A supstrat ima uski raspon doza kod kojih se primjena lijeka smatra sigurnom (npr. karbamazepin) i/ili se opsežno metabolizira uz pomoću ovog enzima.

Treba razmotriti prilagodbu doze u bolesnika koji istodobno primaju klaritromicin, te kada je to moguće, pažljivo kontrolirati koncentracije u serumu lijeka koji se primarno metabolizira putem CYP3A.

Za sljedeće lijekove ili skupine lijekova je poznato ili se sumnja da ih metabolizira isti CYP3A izozim: alprazolam, astemizol, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, ciklosporin, dizopiramid, ergot alkaloidi, lovastatin, metilprednizolon, midazolam, omeprazol, oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipični antipsihotici (npr. kvetiapin), pimoziđ, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, 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 postmarketinška izvješća o pojavi *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.

Zabilježena su postmarketinška izvješća o hipoglikemiji kod istodobne primjene klaritromicina i dizopiramida. Stoga se tijekom istodobne primjene klaritromicina i dizopiramid mora pratiti razina glukoze u krvi.

Oralni hipoglikemici/inzulin

Kod istodobne primjene nekih oralnih hipoglikemika, kao što su nateglinid i repaglinid, i klaritromicina, inhibicija CYP3A enzima od strane klaritromicina može uzrokovati hipoglikemiju. Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi.

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 se 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 povećanom izloženošću inhibitoru fosfodiesteraze. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze sildenafil, tadalafila i vardenafila pri istodobnoj primjeni s klaritromicinom.

Teofilin, karbamazepin

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

Tolterodin

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

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

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

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

Interakcije s drugim lijekovima

Aminoglikozidi

Savjetuje se oprez kod istodobne primjene klaritromicina s drugim ototoksičnim lijekovima, osobito s aminoglikozidom (vidjeti dio 4.4).

Kolhicin

Kolhicin je supstrat i CYP3A i efluksnog transportera, P-glikoproteina (Pgp). Za klaritromicin i druge makrolide je poznato 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 dio 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 postmarketinški. Neki su bolesnici pokazali kliničke znakove dosljedne toksičnosti digoksina, uključujući potencijalno fatalne aritmije. Koncentracije digoksina u serumu trebaju se pažljivo pratiti 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 koncentracije zidovudina u stanju dinamičke ravnoteže. **Budući da**

klaritromicin utječe na apsorpciju istodobno oralno primijenjenog zidovudina, ovaj se utjecaj može uvelike izbjeći primjenom doza klaritromicina i zidovudina u intervalu od 4 sata između uzimanja pojedinog lijeka. Ova interakcija se ne pojavljuje u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HIV-om koji uzimaju suspenziju klaritromicina sa zidovudinom ili dideksinozinom. Ova interakcija je malo vjerojatna kada se klaritromicin primjenjuje putem intravenske infuzije.

Fenitoin i valproat

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

Dvosmjerne interakcije lijekova

Atazanavir

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

Blokatori kalcijevih kanala

Savjetuje se oprez kod istodobne primjene klaritromicina i blokatora kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. verapamil, amlodipin, diltiazem), zbog rizika od hipotenzije. Koncentracije u plazmi klaritromicina kao i blokatora kalcijevih kanala mogu se povećati zbog interakcije. Hipotenzija, bradiaritmija i laktacidoza zabilježeni su u bolesnika koji su istodobno uzimali klaritromicin i verapamil.

Itrakonazol

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

Sakvinavir

I klaritromicin i sakvinavir su supstrati i inhibitori CYP3A te postoji dokaz dvosmjerne interakcije lijekova. Istodobna primjena klaritromicina (500 mg dva puta dnevno) i sakvinavira (meke želatinske kapsule, 1200 mg tri puta dnevno) u 12 zdravih dobrovoljaca rezultirala je vrijednostima AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) i C_{max} (maksimalne koncentracije) sakvinavira u stanju dinamičke ravnoteže koje su bile za 177% i 187% više od onih uočenih kod primjene samog sakvinavira. Vrijednosti AUC i C_{max} klaritromicina bile su približno 40% više od onih uočenih kod primjene samog klaritromicina. Nije potrebno prilagođavati dozu kada se ta dva lijeka istodobno primjenjuju ograničeno vrijeme 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 ritonavir, potrebno je obratiti pažnju na potencijalne učinke ritonavira na klaritromicin (vidjeti dio 4.4: Ritonavir).

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

Sigurnost primjene klaritromicina tijekom dojenja novorođenčeta 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 kod štakora nisu pokazale nikakve dokaze o štetnim učincima (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

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

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

b. Sažeti tablični prikaz nuspojava

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

Reakcije koje se smatraju barem moguće povezanim s primjenom klaritromicina prikazane su po organskim sustavima i učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato (nuspojave iz postmarketinškog iskustva; učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti, kada se ozbiljnost može procijeniti.

MedDRA – klasifikacije organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)*
---	-------------------------------	---	--	---

Infekcije i infestacije			Celulitis ¹ , kandidijaza, gastroenteritis ² , infekcije ³ , vaginalne infekcije	Pseudomembranozni kolitis, erizipel
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Leukopenija, neutropenija ⁴ , trombocitemija ³ , eozinofilija ⁴	Agranulocitoza, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			Anafilaktoidne reakcije ¹ , preosjetljivost	Anafilaktične reakcije, angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane			Anoreksija, smanjeni apetit	
Psijatrijski poremećaji		Insomnija	Anksioznost, nervoza ³ ,	Psihotični poremećaji, stanje konfuzije, depersonalizacija, depresija, dezorijentiranost, halucinacije, abnormalni snovi
Poremećaji živčanog sustava		Disgeuzija, glavobolja, poremećaj okusa	Gubitak svijesti ¹ , diskinezija ¹ , omaglica, somnolencija ⁷ , tremor	Konvulzije, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezija
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo, oštećenje sluha, tinitus	Gluhoća
Srčani poremećaji			Arest srca ¹ , fibrilacija atrijska ¹ , produljeni QT interval na elektrokardiogramu ⁸ , ekstrasistole ¹ , palpitacije	<i>Torsade de pointes</i> ⁸ , ventrikularna tahikardija ⁸ , ventrikularna fibrilacija
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija ¹		Hemoragija ⁹
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			Astma ¹ , epistaksa ² , plućna embolija ¹	
Poremećaji probavnog sustava		Dijareja ¹⁰ , povraćanje, dispepsija, mučnina, bol u abdomenu	Ezofagitis ¹ , gastroezofagealna refluksna bolest ² , gastritis, proktalgija ² , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija ⁴ , konstipacija, suhoća usta, eruktacija, flatulencija	Akutni pankreatitis, promjena boje jezika, promjena boje zubi
Poremećaji jetre i žući		Abnormalni rezultati testova jetrene funkcije	Kolestaza ⁴ , hepatitis ⁴ , povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza ⁴	Zatajenje jetre ¹¹ , hepatocelularna žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, hiperhidroza	Bulozni dermatitis ¹ , pruritus, urtikarija, makulo-papularni osip ³	Stevens-Johnson sindrom ⁵ , toksična epidermalna nekroliza ⁵ , osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS), akne, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mišićni spazmi ³ , mišićno-koštana ukočenost ¹ , mialgija ²	Rabdomioliza ^{2,12**} , miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Povišeni kreatinin u krvi ¹ , povišena urea u krvi ¹	Zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Flebitis na mjestu primjene injekcije ¹	Bol i upala na mjestu primjene injekcije ¹	Malaksalost ⁴ , pireksija ³ , astenija, bol u prsištu ⁴ , zimica ⁴ , umor ⁴	
Pretrage			Abnormalan omjer albumina i globulina ¹ , povišena alkalna fosfataza u krvi ⁴ , povišena laktat dehidrogenaza u krvi ⁴	Povećanje internacionalnog standardiziranog vremenskog raspona pretvaranja protrombina u trombin (INR) ⁹ , produljeno protrombinsko vrijeme ⁹ , abnormalna boja urina

U Republici Hrvatskoj od istog proizvođača nisu registrirane sljedeće formulacije: prašak za otopinu za injekcije, granule za oralnu suspenziju, tablete s trenutnim oslobađanjem.

¹ Nuspojave zabilježene samo za formulaciju prašak za otopinu za injekcije

² Nuspojave zabilježene samo za formulaciju tableta s produljenim oslobađanjem

³ Nuspojave zabilježene samo za formulaciju granule za oralnu suspenziju

⁴ Nuspojave zabilježene samo za formulaciju tableta s trenutnim oslobađanjem

^{5, 8, 10, 11} vidjeti dio a.

^{6, 7, 9, 12} vidjeti dio c.

* S obzirom da su ove nuspojave prijavljene dobrovoljno u populaciji neizvjesne veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili uspostaviti uzročno-posljedičnu povezanost s izloženošću lijeku. Procijenjeno je da je izloženost bolesnika veća od 1 bilijun bolesnik-dani liječenja za klaritromicin.

** U nekim prijavama rabdomiolize, klaritromicin je bio primjenjivan istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s rabdomiolizom (kao što su statini, fibrati, kolhicin ili alopurinol)

c. Opis odabranih nuspojava

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

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

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

Posebna populacija: Nuspojave u bolesnika s narušenim imunološkim sustavom (vidjeti dio 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. Nema dovoljno podataka za preporuku režima doziranja intravenske formulacije klaritromicina u bolesnika mlađih od 18 godina.

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

e. Druge posebne populacije

Bolesnici s narušenim imunološkim sustavom

U bolesnika s AIDS-om i drugih bolesnika s narušenim imunološkim sustavom koji su liječeni s višim dozama klaritromicina kroz duže vremensko razdoblje zbog mikobakterijskih infekcija, često je bilo teško razlučiti nuspojave koje se mogu vezati uz primjenu klaritromicina od znakova podležeće bolesti virusa humane imunodeficijencije (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, flatulencija, glavobolja, konstipacija, poremećaj sluha, povećanje razine serumske glutamat-oksaloacetat transaminaze (SGOT) i serumske glutamat-piruvat transaminaze (SGPT). Dodatne manje učestale nuspojave uključivale su dispneju, insomniju i suhoću 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 serumske glutamat-oksaloacetat transaminaze (SGOT) i serumske glutamat-piruvat transaminaze (SGPT), te abnormalno nizak broj leukocita i trombocita. Niži postotak bolesnika u ove dvije skupine doziranja također je imao povećane razine ureje u krvi. Nešto viša incidencija abnormalnih vrijednosti opažena je u bolesnika koji su dnevno primali 4000 mg za sve parametre osim za bijele krvne stanice.

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 ukazuju da uporaba velikih doza klaritromicina može uzrokovati gastrointestinalne simptome. U jednog bolesnika s anamnezom bipolarnog poremećaja, primjena 8 grama klaritromicina uzrokovala je promjenu mentalnog statusa, paranoidno ponašanje, hipokalemiju i hipoksemiju.

Nuspojave koje prate predoziranje moraju se liječiti brzim uklanjanjem neapsorbiranog lijeka i potpunim mjerama. Kao i svi drugi makrolidi, klaritromicin se ne može ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Klaritromicin je polusintetski makrolidni antibiotik, derivat eritromicina A. Mehanizam antibakterijskog učinka klaritromicina je vezivanje na 50s podjedinicu ribosoma osjetljivih bakterija čime koči sintezu bakterijskih bjelančevina.

Klaritromicin je antibiotik širokog spektra djelovanja na aerobne i anaerobne gram-pozitivne i gram-negativne bakterije. Minimalna inhibicijska koncentracija (MIC) klaritromicina općenito je dva puta niža od MIC eritromicina.

Osim klaritromicina, antimikrobni učinak ima i njegov metabolit 14-hidroksiklaritromicin. Antimikrobni učinak 14-hidroksiklaritromicina jednak je učinku samog klaritromicina, osim kod *H. influenzae* gdje je metabolit dva puta djelotvorniji.

Klaritromicin djeluje *in vitro* na sljedeće mikroorganizme:

Gram-pozitivne bakterije: *Staphylococcus aureus* (meticilin osjetljivi), *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*, *Campylobacter jejuni*.

Mikoplazme: *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Druge mikroorganizme: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Chlamydia pneumoniae*.

Anaerobne bakterije: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species* i *Propionibacterium acnes*.

Klaritromicin djeluje baktericidno na nekoliko bakterijskih sojeva, kao što su: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* i *Campylobacter* vrste.

Prijelomne točke

Slijedeće prijelomne točke je uspostavio Europski Odbor za testiranje antibakterijske osjetljivosti (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST).

Prijelomne točke (MIC, mg/L)		
Mikroorganizmi	Osjetljiv (\leq)	Otporan ($>$)
<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
<i>Streptococcus Viridans</i>	ND	ND
<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

¹Prijelomne točke se temelje na epidemiološkim *cut-off* vrijednostima (ECOFFs), koji razlikuju izolirani divlji tip od onih sa smanjenom osjetljivošću.

"ND" pokazuje da nema dovoljno dokaza da je ispitivana vrsta pogodna za terapiju lijekom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Kinetika oralno primijenjenog klaritromicina s prilagođenim oslobađanjem ispitivana je u odraslih, te uspoređivana s klaritromicin 250 mg i 500 mg tabletama s trenutnim oslobađanjem. Kod jednakih ukupnih dnevnih doza opseg apsorpcije je ekvivalentan. Apsolutna bioraspoloživost je približno 50%. Nije pronađena nepredviđena akumulacija ili je ona mala, te se metabolička raspoloživost u raznih vrsta ne mijenja nakon višestrukog doziranja. Na temelju nalaza po pitanju ekvivalentne apsorpcije, sljedeći *in vitro* i *in vivo* podaci vrijede i za formulaciju s prilagođenim oslobađanjem.

In vitro: Rezultati *in vitro* ispitivanja su pokazali da se prosječno 70% klaritromicina veže na proteine plazme pri koncentracijama od 0.45 - 4.5µg/mL. Smanjenje vezanja na 41% pri koncentraciji od 45.0µg/mL ukazuje da vezna mjesta mogu postati zasićena, no to se odvija samo pri koncentracijama koje prelaze terapijske.

In vivo: Razine klaritromicina u svim tkivima, osim središnjeg živčanog sustava, su nekoliko puta veće od cirkulirajućih razina lijeka. Najviše koncentracije su nađene u tkivu jetre i pluća, gdje je koncentracija klaritromicina u tkivu 10 do 20 puta veće od one u plazmi.

Farmakokinetika klaritromicina je nelinearna. Kada se sitim bolesnicima daje 500 mg klaritromicina s prilagođenim oslobađanjem, vršna koncentracija klaritromicina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže je 1.3µg/mL, odnosno 0.48µg/mL za 14-hidroksiklaritromicin. Kada se doza poveća na 1000 mg dnevno, ove vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže su 2.4µg/mL i 0.67µg/mL. Poluvrijeme eliminacije klaritromicina i njegovog metabolita je 5.3 odnosno 7.7 sati. Prividno poluvrijeme i klaritromicina i njegovog hidroksiliranog metabolita je veće pri višim dozama.

Približno 40% doze klaritromicina se izluči urinom, a 30% stolicom.

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 toksičnih doza kod svih vrsta, s hepatičkim lezijama uočanima u pasa i majmuna nakon 14 dana. Nisu poznate razine sistemske izloženosti povezane s toksičnošću, 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.

Plodnost, razmnožavanje i teratogenost

Ispitivanja provedena na štakorima kod oralnih doza do 500 mg / kg / dan (najveća doza povezana s očitom bubrežnom toksičnošću) nisu pokazala nikakve dokaze o štetnim učincima klaritromicina na plodnost muškaraca. Ova doza odgovara ljudskoj ekvivalentnoj dozi (HED), približno 5 puta najvećoj preporučenoj ljudskoj dozi (MRHD), na osnovi mg / m² za pojedinca od 60 kg.

Studije plodnosti i razmnožavanja na ženjkama štakora pokazale su da dnevna doza od 150 mg / kg / dan (najveća testirana doza) nije uzrokovala štetne učinke na ciklus estrusa, plodnost, porođaj i broj te održivost potomstva. Studije oralne teratogenosti na štakorima (Wistar i Sprague-Dawley), zečevima

(novozelandski bijeli) i na majmunima *Cynomolgus* sp. (*Macaca fascicularis*) nisu pokazale nikakve teratogene učinke klaritromicina u najvišim ispitivanim dozama do 1,5, 2,4 i 1,5 puta većim od MRHD na osnovi mg / m² u odgovarajućim vrstama. Međutim, slična studija na štakorima Sprague-Dawley ukazala je na nisku (6%) učestalost kardiovaskularnih poremećaja, za koje se činilo da nastaju uslijed spontane ekspresije promjena gena. Dvije studije na miševima su otkrile varijabilnu incidenciju (3-30%) rascjepa nepca na oko 5 puta više od MRHD-a, na mg / m², za 60-kilogramsku jedinku. Pobačaj je primijećen kod majmuna, ali samo u dozama koje su bile toksične za majke.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

hipromeloza
gliceroldibehemat
povidon
celuloza, mikrokristalična
stearatna kiselina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
kalcijev stearat
talk
polisorbat 80

Ovojnica:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172)
titanijev dioksid (E171)
aroma vanilije
talk.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

7 (1x7) tableta s prilagođenim oslobađanjem u blisteru (Al /Al)
14 (2x7) tableta s prilagođenim oslobađanjem u blisteru (Al /Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

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

HR-H-039762541

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenoga 2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.travanj 2024.