

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

MAKCIN 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg klaritromicina.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo žuta filmom obložena tableta u obliku kapsule bez oznake, dimenzija 18,90 x 8,84 mm

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klaritromicin se primjenjuje u liječenju infekcija uzrokovanih osjetljivim uzročnicima.

Primjena klaritromicina indicirana je u odraslih i djece od 12 godina i više.

Indikacije uključuju:

- infekcije gornjih dišnih putova (npr. sinusitis i faringitis)
- infekcije donjih dišnih putova (akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, upala pluća)
- diseminirane ili lokalizirane infekcije uzrokovane mikobakterijama (*M. avium* ili *M.intracellulare*) te lokalizirane infekcije uzrokovane *M.chelonae*, *M.fortuitum* ili *M.kansasii*
- prevencija diseminiranih infekcija uzrokovanih *M. avium* kompleksom (MAC) u bolesnika s HIV-infekcijom u kojih je broj CD4 limfocita manji ili jednak $100/\text{mm}^3$
- infekcije kože i mekog tkiva (blage i umjereno teške), npr. folikulitis, celulitis i erizipel
- eradikacija *H. pylori* u bolesnika s duodenalnim ili želučanim ulkusom, kada je postignuta supresija lučenja želučane kiseline (vidjeti dio 4.2.).

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

Klaritromicin obično pokazuje djelotvornost *in vitro* protiv sljedećih mikroorganizama:

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

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

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

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

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

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

Klaritromicin posjeduje baktericidnu aktivnost protiv nekoliko bakterijskih sojeva, uključujući *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* i *Campilobacter spp.*
Djelotvornost klaritromicina protiv *H. pylori* veća je pri neutralnom nego pri kiselom pH.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Infekcije dišnog sustava i infekcije kože i mekog tkiva

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Preporučena doza iznosi 500 mg klaritromicina dva puta na dan kod teških infekcija.

Uobičajeno trajanje liječenja je 6 do 14 dana.

Djeca mlađa od 12 godina

U djece mlađe od 12 godina ne primjenjuje se klaritromicin u obliku tableta u dozi od 500 mg. U djece od 6 mjeseci do 12 godina klinička ispitivanja provedena su s klaritromicin pedijatrijskom suspenzijom, te bi stoga djeca do 12 godina trebala koristiti klaritromicin u obliku suspenzije.

Infekcije uzrokovane mikobakterijama

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Preporučena doza je 500 mg dva puta na dan.

Liječenje diseminiranih infekcija uzrokovanih *M. avium* kompleksom (MAC) u bolesnika s HIV-infekcijom treba nastaviti dok postoji klinička i mikrobiološka korist. Klaritromicin treba koristiti u kombinaciji s ostalim antimikrobnim lijekovima.

Eradikacija H. pylori (odrasli)

Uobičajeno trajanje liječenja je 6 do 14 dana.

Trojna terapija

Klaritromicin u dozi od 500 mg dva puta na dan + lansoprazol 30 mg dva puta na dan + amoksicilin 1000 mg dva puta na dan.

Trojna terapija

Klaritromicin u dozi od 500 mg dva puta na dan + lansoprazol 30 mg dva puta na dan + metronidazol 400 mg dva puta na dan.

Trojna terapija

Klaritromicin u dozi od 500 mg dva puta na dan + omeprazol 40 mg na dan + amoksicilin 1000 mg dva puta na dan ili metronidazol 400 mg dva puta na dan.

Trojna terapija

Klaritromicin u dozi od 500 mg dva puta na dan + amoksicilin 1000 mg dva puta na dan + omeprazol 20 mg na dan.

Dvojna terapija

Uobičajena doza klaritromicina je 500 mg tri puta na dan tijekom 14 dana. Klaritromicin se mora primjenjivati u kombinaciji s omeprazolom u dozi od 40 mg jednom na dan. U pivotalnom kliničkom ispitivanju omeprazol se primjenjivao u dozi od 40 mg jednom na dan, tijekom 28 dana. U dodatnim kliničkim ispitivanjima omeprazol se primjenjivao u dozi od 40 mg jednom na dan tijekom 14 dana. Za daljnje informacije o doziranju omeprazola vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka istoga.

Stariji bolesnici

Doziranje je jednako kao i u odraslih.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega kad je klirens kreatinina <30 ml/min, doziranje klaritromicina treba smanjiti na polovicu (250 mg jedanput na dan ili kod težih infekcija 250 mg dva puta na dan). Liječenje u takvih bolesnika ne smije trajati duže od 14 dana. U ovoj populaciji bolesnika nije moguće primjenjivati MAKCIN 500 mg filmom obložene tablete jer se ne smiju lomiti. Na tržištu je dostupan klaritromicin u dozi od 250 mg drugih nositelja odobrenja, te je u ovoj populaciji potrebno njega primijeniti.

Način primjene

MAKCIN 500 mg filmom obložene tablete primjenjuju se neovisno o obroku, budući da hrana nema utjecaj na bioraspoloživost klaritromicina.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, neki drugi antibiotik iz skupine makrolida ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Budući da se MAKCIN tablete ne mogu primijeniti u dozi manjoj od 500 mg, njihova je primjena kontraindicirana u bolesnika koji imaju klirens kreatinina manji od 30 ml/min.

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

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

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

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

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

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

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

Klaritromicin se ne smije koristiti kod bolesnika s teškim zatajenjem 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

Trudnoća

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

Funkcija bubrega

Savjetuje se oprez u bolesnika s teškim zatajivanjem bubrega (vidjeti dio 4.2.).

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

Funkcija jetre

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

Zabilježeni su slučajevi zatajivanja funkcije jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8.). Neki od bolesnika su imali postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. Bolesnike se mora upozoriti da prekinu uzimati lijek te da se jave svojem liječniku ukoliko se razviju znakovi i simptomi jetrenih bolesti poput anoreksije, žutice, tamno obojene mokraće, pruritusa ili osjetljivog abdomena.

Pseudomembranozni kolitis

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

Kolhicin

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

Triazolobenzodiazepini

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina i a, kao što su triazolam i midazolam (vidjeti dio 4.5.).

Aminoglikozidi

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

Kardiovaskularni događaji

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

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

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

Pneumonija

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

Blage i srednje teške infekcije kože i mekog tkiva

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

Teške reakcije preosjetljivosti

U slučaju teškog oblika akutnih reakcija preosjetljivosti, poput anafilaksije, teških kožnih nuspojava (SCAR, eng. severe cutaneous adverse reactions) (npr. akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)), potrebno je odmah prekinuti terapiju klaritromicinom i hitno započeti s odgovarajućim liječenjem.

Induktori CYP3A4

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

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Kontraindicirana je istodobna primjena klaritromicina s lovastatinom ili simvastatinom (vidjeti dio 4.3.). Oprez je potreban i kod primjene klaritromicina s drugim statinima. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno uzimali klaritromicin i statine. Potrebno je kod bolesnika pratiti pojavu znakova i simptoma miopatije. U slučajevima kada se istodobna primjena klaritromicina i statina ne može

izbjeći, preporučuje se propisati najmanju postojeću dozu statina. Može se razmotriti primjena statina čiji je metabolizam neovisan o CYP3A4 (npr. fluvastatin).

Oralni hipoglikemici i inzulin

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

Oralni antikoagulansi

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

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

Rezistencija na lijek

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

Dugotrajna primjena

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

Križna rezistencija

Treba uzeti u obzir mogućnost razvoja križne rezistencije između klaritromicina i ostalih makrolida, kao što su linkomicin i klindamicin.

MAKCIN tablete sadrže natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Cisaprid, pimozyd, astemizol i terfenadin

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

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

Ergotamin/dihidroergotamin

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

Hidroksiklorokin i klorokin

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

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

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

Potreban je oprez kod propisivanja klaritromicina sa statinima. U slučajevima kada se istodobna primjena klaritromicina i statina ne može izbjeći, preporučuje se propisati najmanju postojeću dozu statina. Može se razmotriti primjena statina čiji je metabolizam neovisan o CYP3A4 (npr. fluvastatin). Potrebno je pratiti pojavu znakova i simptoma miopatije u bolesnika.

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

Učinak drugih lijekova na klaritromicin:

Induktori CYP3A4

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

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

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin

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

Etravirin

Pri istodobnoj primjeni etravirina smanjuje se izloženost klaritromicinu. Međutim, povećavaju se koncentracije aktivnog metabolita 14-hidroksiklaritromicina. S obzirom da 14-hidroksiklaritromicin ima

slabiju aktivnost protiv *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC), može se promijeniti cjelokupni učinak protiv tog uzročnika te stoga treba razmotriti drugačije liječenje MAC-a.

Flukonazol

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

Ritonavir

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. Pri istodobnoj primjeni ritonavira, povećavaju se vrijednosti površine ispod koncentracijske krivulje (AUC) za 77%, C_{max} za 31% i C_{min} za 182% klaritromicina. Zabilježena je gotovo potpuna inhibicija stvaranja 14-hidroksiklaritromicina. Zbog toga što klaritromicin ima veliku terapijsku širinu, u bolesnika koji imaju normalnu funkciju bubrega nije potrebno smanjivanje doze. Međutim, u slučaju oštećene funkcije bubrega, dozu klaritromicina treba prilagoditi na sljedeći način: u bolesnika s klirensom kreatinina 30-60 ml/min dozu treba smanjiti za 50%, a u bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min dozu treba smanjiti za 75%. Klaritromicin u dozi većoj od 1 g na dan ne smije se primjenjivati istodobno s ritonavikom.

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

Učinak klaritromicina na druge lijekove:

Antiaritmici

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

Disopiramid

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

Oralni hipoglikemici i inzulin

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

Oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban)

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

DOAC dabigatran i edoksaban su supstrati za efluksni transporter P-gp. Rivaroksaban i apiksaban se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 i također su supstrati za P-gp. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s ovim lijekovima, osobito u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

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

Interakcije temeljene na CYP3A

Istodobna primjena klaritromicina, za koji se zna da inhibira CYP3A, i lijekova koji se primarno metaboliziraju putem tog enzima može biti povezana s povišenjem koncentracija lijekova što može pojačati ili produljiti terapijski učinak kao i nuspojave primijenjenih lijekova.

Klaritromicin treba primijeniti s oprezom u bolesnika u kojih se primjenjuju drugi lijekovi za koje se zna da su supstrati CYP3A, posebno ako imaju uski raspon doza kod kojih se primjena lijeka smatra sigurnom (npr. karbamazepin) i/ili se opsežno metaboliziraju uz pomoću ovog enzima. U tih bolesnika treba uzeti u obzir prilagodbu doze, a kada je moguće i pratiti koncentracije lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A kada se primjenjuju istodobno s klaritromicinom.

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

Kortikosteroidi

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina sa sistemskim i inhalacijskim kortikosteroidima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A zbog potencijala za povećanu sistemsku izloženost kortikosteroidima. Ako dođe do istodobne primjene, bolesnike je potrebno pomno nadzirati kako bi se uočile nuspojave na sistemske kortikosteroide.

Omeprazol

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

Sildenafil, tadalafil i vardenafil

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

Teofilin, karbamazepin

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

Tolterodin

Primarni put metabolizma tolterodina je preko 2D6 izoenzima citokroma P450 (CYP2D6). Međutim, u dijelu populacije bez CYP2D6, metabolizam se odvija putem CYP3A. U tih bolesnika zbog inhibicije

CYP3A klaritromicinom može doći do značajno povišenih serumskih koncentracija tolterodina pri njihovoj istodobnoj primjeni.

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

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Kada se midazolam primjenjuje istodobno s klaritromicinom (500 mg dva puta dnevno), AUC midazolama se poveća 2,7 puta nakon intravenske, a 7 puta nakon oralne primjene midazolama. Stoga treba izbjegavati istodobnu oralnu primjenu midazolama i klaritromicina. Intravensku primjenu midazolama istodobno s klaritromicinom treba provoditi uz pažljivo praćenje bolesnika kako bi se doza mogla prilagoditi. Iste mjere opreza potrebne su kod primjene ostalih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A, uključujući triazolam i alprazolam. Pri primjeni benzodiazepina čija eliminacija ne ovisi o CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), klinički značajna interakcija s klaritromicinom je manje vjerojatna.

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

Ostale interakcije

Aminoglikozidi

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

Kolhicin

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

Digoksin

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

Zidovudin

Istodobna oralna primjena klaritromicina i zidovudina u odraslih bolesnika s HIV infekcijom može imati za posljedicu smanjenje koncentracije zidovudina u stanju dinamičke ravnoteže.

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

Fenitoin i valproat

Postoje spontana ili objavljena izvješća o interakcijama CYP3A inhibitora, uključujući klaritromicin s lijekovima za koje se ne smatra da se metaboliziraju putem CYP3A (kao što su fenitoin i valproat). Tijekom istodobne primjene tih lijekova i klaritromicina treba pažljivo pratiti njihove serumske koncentracije. Zabilježena su povećanja serumskih koncentracija.

Interakcije u oba smjera

Atazanavir

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

Blokatori kalcijevih kanala

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

Itrakonazol

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

Sakvinavir

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

Oralni kontraceptivi

Klaritromicin nije pokazao interakcije s oralnim kontraceptivima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene klaritromicina tijekom trudnoće nije utvrđena. Na temelju različitih rezultata dobivenih iz ispitivanja na životinjama, i iskustva primjene lijeka u ljudi ne može se isključiti mogućnost štetnog učinka na embriofetalni razvoj.

U nekim je opservacijskim ispitivanjima u kojima se ocjenjivala izloženost klaritromicinu u prvom i drugom tromjesečju trudnoće zabilježen povećan rizik od spontanog pobačaja u odnosu na uporabu drugog ili nijednog antibiotika u istom razdoblju. Dostupna epidemiološka ispitivanja rizika od većih urođenih malformacija uz primjenu makrolida, uključujući klaritromicin, tijekom trudnoće daju oprečne rezultate.

Stoga se primjena tijekom trudnoće ne preporučuje bez pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika.

Dojenje

Klaritromicin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Procjenjuje se da bi dojenče koje se isključivo doji primilo oko 1,7% majčine doze klaritromicina prilagođene tjelesnoj težini.

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju klaritromicina na plodnost u ljudi.

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

a) Sažetak sigurnosnog profila

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

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

b) Tablični pregled nuspojava

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

Nuspojave se prema učestalosti svrstavaju u sljedeće kategorije:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti kada se ozbiljnost može ocijeniti.

Organski sustav	Vrlo često ≥1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1 000 i <1/100	Nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			celulitis ¹ , kandidijaza, gastroenteritis ² , infekcija ³ , vaginalna infekcija	pseudomembranozni kolitis, erizipel
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, neutropenija ⁴ , trombocitemija ³ , eozinofilija ⁴	agranulocitoza, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava⁵			anafilaktoidna reakcija ¹ , reakcija preosjetljivosti	anafilaktička reakcija, angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija, smanjeni apetit	
Psijijatrijski poremećaji		nesanica	anksioznost, nervoza ³	psihotične promjene ponašanja, konfuzno stanje, depersonalizacija, depresija, dezorijentiranost, halucinacije, abnormalni snovi
Poremećaji živčanog sustava		disgeuzija, glavobolja, promjene osjeta okusa	gubitak svijesti ¹ , diskinezija ¹ , omaglica, somnolencija ⁶ , tremor	konvulzije, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezija
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica, oštećen sluh, tinitus	gluhoća
Srčani poremećaji			srčani arrest ¹ , fibrilacija atrija ¹ , prolongacija QT intervala na EKG-u ⁷ , ekstrasistole ¹ , palpitanje	<i>torsades de pointes</i> ⁷ , ventrikularna tahikardija ⁷ , ventrikularna fibrilacija
Krvožilni poremećaji		vazodilatacija ¹		krvarenje ⁸
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			astma ¹ , epistaksa ² , embolija pluća ¹	
Poremećaji probavnog sustava		proljev ⁹ , povraćanje, dispepsija, mučnina, bol u abdomenu	ezofagitis ¹ , gastroezofagealna refluksna bolest ² , gastritis, proktalgija ² , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija ⁴ , konstipacija, suha usta, eruktacija, flatulencija	akutni pankreatitis, diskoloracija jezika, diskoloracija zubi
Poremećaji jetre i žuči		abnormalni rezultati testova jetrene funkcije	kolestaza ⁴ , hepatitis ⁴ , povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze i povišene vrijednosti gamaglutamil transferaze ⁴	zatajenje jetre ¹⁰ , hepatocelularna žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, hiperhidroza	bulozni dermatitis ¹ , svrbež, urtikarija, makulopapularni osip ³	Stevens-Johnsonov 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			spazam mišića ³ , mišićno-koštana ukočenost ¹ , mijalgija ²	rabdomioliza ^{2,11**} , miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			povišene vrijednosti kreatinina u krvi ¹ , povišene vrijednosti uree u krvi ¹	zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	flebitis na mjestu primjene injekcije ¹	bol na mjestu primjene injekcije ¹ , upalna reakcija na mjestu primjene injekcije ¹	malaksalost ⁴ , pireksija ³ , astenija, bol u prsištu ⁴ , zimica ⁴ , umor ⁴	
Pretrage			poremećen omjer albumina prema globulinu ¹ , povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi ⁴ , povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi ⁴	povišen INR ⁸ , produljeno protrombinsko vrijeme ⁸ , abnormalna boja urina
<p>* Kako su te nuspojave zabilježene spontanijem prijavama iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće utvrditi pouzdanu učestalost, te uzročnu-posljedičnu povezanost s primjenom lijeka. Izloženost bolesnika je procijenjena na više od 1 milijarde bolesnik-dana liječenja za klaritromicin.</p> <p>** U nekim zabilježenim slučajevima pojave rabdomiolize, klaritromicin se istodobno primjenjivao s drugim lijekovima koji se vežu uz pojavu rabdomiolize (poput statina, fibrata, kolhicina ili alopurinola).</p> <p>¹nuspojave zabilježene samo kod primjene formulacije praška za pripremu otopine za injekcije</p> <p>²nuspojave zabilježene samo kod primjene tableta s produljenim otpuštanjem</p> <p>³nuspojave zabilježene samo kod primjene granula za pripremu oralne suspenzije</p> <p>⁴nuspojave zabilježene samo kod primjene tableta s trenutnim oslobađanjem</p> <p>^{5,7,9,10} Vidjeti odlomak a)</p> <p>^{6,8,11} Vidjeti odlomak c)</p>				

c) Opis izabranih nuspojava

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

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

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

U rijetkim slučajevima kod nekih bolesnika zabilježena je pojava klaritromicina s produljenim otpuštanjem u stolici, najčešće kod bolesnika s anatomskim (uključujući ileostomu ili kolostomu) ili funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima sa skraćenim vremenom prolaska kroz crijeva. Kod nekih bolesnika ostatak tablete se pojavio zajedno s dijarejom. Preporučuje se bolesnike u kojih su

primijećeni ostaci tablete u stolici i u kojih nema poboljšanja stanja, prebaciti na drugu formulaciju klaritromicina (npr. suspenzija) ili neki drugi antibiotik.

d) Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja provedena su primjenom klaritromicin suspenzije u djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Zbog toga djeca mlađa od 12 godina trebaju koristiti klaritromicin pedijatrijsku suspenziju. Nema dovoljno podataka o doziranju pri intravenskoj primjeni klaritromicina u bolesnika mlađih od 18 godina.

Očekuje se da frekvencija, tip i težina nuspojava u djece bude ista kao i u odraslih.

e) Ostale posebne populacije

Imunokompromitirani bolesnici

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

U odraslih bolesnika, najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih ukupnom dnevnom dozom od 1000 mg i 2000 mg klaritromicina bile su: mučnina, povraćanje, promjene osjeta okusa, bol u abdomenu, proljev, osip, flatulencija, glavobolja, konstipacija, smetnje sluha, povišene serumske vrijednosti jetrenih enzima aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze (AST i ALT). Dodatne manje učestale nuspojave uključuju dispneju, nesanicu i suha usta. Incidencija pojave nuspojava usporediva je kod bolesnika liječenih s 1000 mg i 2000 mg, međutim, općenito je 3 do 4 puta učestalija u bolesnika koji su primali ukupne dnevne doze od 4000 mg klaritromicina.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, makrolidi; ATK oznaka: J01FA09

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

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

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

Klaritromicin je *in vitro* djelotvoran protiv sljedećih mikroorganizama:

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

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

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

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

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

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

Granične vrijednosti

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

Granične vrijednosti (minimalna inhibitorna koncentracija, mg/L)		
mikroorganizmi	osjetljivost (\leq)	rezistencija ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C i G</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
grupa <i>Viridans streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/L ¹	0,5 mg/L

¹ Granične vrijednosti temelje se na epidemiološkim vrijednostima (ECOFF), što razlikuje izolate divljeg tipa od onih sa smanjenom osjetljivošću

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Klaritromicin se brzo i vrlo dobro apsorbira iz probavnog sustava nakon oralne primjene. Tablete se mogu primjenjivati neovisno o obroku budući da hrana nema utjecaj na opseg bioraspoloživosti klaritromicina. Hrana neznatno usporava početak apsorpcije klaritromicina i formiranje 14-hidroksimetabolita.

Distribucija

Kada se klaritromicin primjenjuje u dozi od 500 mg tri puta na dan, koncentracije lijeka u plazmi veće su nego pri primjeni doze od 500 mg dva puta na dan.

Vežanje klaritromicina za proteine plazme je oko 80% pri terapijskim dozama.

Koncentracija klaritromicina u svim tkivima je nekoliko puta veća od koncentracije u plazmi. Povećana razina je pronađena u tkivu tonzila i pluća.

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika klaritromicina nije linearna; međutim, stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 2 dana primjene lijeka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U studijama akutne toksičnosti na miševima i štakorima medijan letalne doze bio je veći od najveće doze primjerene za davanje (5 g/kg).

Toksičnost ponovljenih doza varirala je ovisno o jačini primijenjene doze, duljini liječenja i vrsti životinja. Psi su bili osjetljiviji od primata i štakora. Glavni klinički simptomi pri toksičnim dozama uključivali su povraćanje, slabost, smanjeni unos hrane i prirast, salivaciju, dehidraciju i hiperaktivnost. Pri toksičnim dozama jetra je bila primarni ciljani organ kod svih ispitivanih vrsta. Hepatotoksičnost se mogla utvrditi ranim porastom rezultata testova jetrenih funkcija. Prekid uzimanja lijeka općenito je rezultirao povratkom na ili prema normalnim vrijednostima. Ostala tkiva bila su rjeđe zahvaćena, uključujući želudac, timus i ostala limfatična tkiva te bubrege. Pri skoro terapijskim dozama, samo je kod pasa uočena injekcija konjunktiva i suženje. Pri visokim dozama od 400 mg/kg/dan neki psi i majmuni razvili su zamućenje i/ili edem rožnice.

Studije plodnosti i reprodukcije provedene na štakorima nisu otkrile štetne učinke. Studije teratogenosti provedene na Wistar štakorima (p.o.), Sprague-Dawley štakorima (p.o./i.v.), novozelandskim bijelim kunićima i cynomolgous majmunima, nisu otkrile teratogenost klaritromicina. Međutim, još jedna slična

studija provedena na Sprague-Dawley štakorima ukazala je na nisku incidenciju (6%) kardiovaskularnih poremećaja za koje se smatra da su posljedica spontane ekspresije genskih promjena. Dvije studije provedene na miševima su otkrile varijabilnu pojavnost rascjepa nepca (3-30%), dok je gubitak embrija opažen kod majmuna pri dozama toksičnim za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra

Karmelozanatrij, umrežena
Celuloza, mikrokristalična
Silicijev dioksid
Povidon
Stearatna kiselina
Magnezijev stearat
Talk

Film ovojnica

Hipromeloza
Sorbitanoleat
Propilenglikol
Titanijev dioksid (E171)
Vanilin
Boja kinolin žuta (E 104)
Hidroksipropilceluloza
Sorbitna kiselina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

14 (1x14) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-696573111

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. kolovoz 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. travanj 2024.

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