

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Klacid[®], 500 mg, film tablete

INN: klaritromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg klaritromicina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum 6,1 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Ovalne film tablete, blede žute boje, ravne sa obe strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neophodno je razmotriti zvanične preporuke za upotrebu antibiotika.

Klacid, 500 mg film tablete su indikovane za primenu kod odraslih i dece uzrasta 12 godina i starije.

Klacid, 500 mg film tablete su indikovane za lečenje infekcija izazvanih osetljivim bakterijama, koje uključuju:

- Infekcije donjeg respiratornog trakta, kao što su akutni i hronični bronhitis, i pneumonija (videti odeljke 4.4 i 5.1)
- Infekcije gornjeg respiratornog trakta, kao što su sinuzitis i faringitis.

Klaritromicin je indikovano i kao inicijalna terapija vanbolničkih respiratornih infekcija, a pokazuje i *in vitro* aktivnost protiv uobičajenih i atipičnih respiratornih patogena navedenih u delu koji se odnosi na mikrobiologiju.

Klacid, 500 mg film tablete su indikovane i kod lakših i umereno teških infekcija kože i mekih tkiva, kao što su folikulitis, celulitis i erizipel (videti odeljke 4.4. i 5.1).

Klaritromicin je, u kombinaciji sa omeprazolom ili lansoprazolom koji smanjuju aciditet, indikovano za eradikaciju *H. pylori* kod pacijenata sa ulkusom duodenuma (videti odeljak 4.2).

Klaritromicin najčešće deluje protiv sledećih mikroorganizama u *in vitro* uslovima:

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

Mikoplazma: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

Ostali mikroorganizmi: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*.

Anaerobi: osetljivi na makrolide *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Klaritromicin deluje baktericidno protiv više bakterijskih sojeva kao što su: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* i *Campylobacter* spp.

Dejstvo klaritromicina protiv *H. pylori* je jače pri neutralnom pH, nego pri kiselom pH.

4.2. Doziranje i način primene

Pacijenti s infekcijama respiratornog trakta, kože i mekog tkiva

Odrasli: Uobičajena doza je 250 mg dva puta dnevno, što se kod težih infekcija može da poveća na dva puta dnevno po 500 mg. Uobičajeno trajanje terapije je 6 do 14 dana.

Deca starija od 12 godina: Kao kod odraslih.

Deca mlađa od 12 godina: Upotreba Klacid, 500 mg film tableta se ne preporučuje deci mlađoj od 12 godina. Kliničke studije sa klaritromicin suspenzijom su bile sprovedene kod dece starosti od 6 meseci do 12 godina. Zato, deca mlađa od 12 godina treba da koriste klaritromicin suspenziju (granule za oralnu suspenziju).

Klaritromicin se može davati bez obzira na obroke, obzirom da hrana ne utiče na stepen bioraspoloživosti.

Eradikacija *H.pylori* kod pacijenata s čirom na dvanaestopalačnom crevu (Odrasli)

Uobičajeno trajanje terapije je od 6 do 14 dana.

Trostruka terapija

Klaritromicin (500 mg) dva puta dnevno i lansoprazol 30 mg dva puta dnevno sa 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno.

Trostruka terapija

Klaritromicin (500 mg) dva puta dnevno i 30 mg lansoprazola dva puta dnevno sa metronidazolom od 400 mg dva puta dnevno.

Trostruka terapija

Klaritromicin (500 mg) dva puta dnevno i 40 mg omeprazola jednom dnevno sa 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno ili 400 mg metronidazola dva puta dnevno.

Trostruka terapija

Klaritromicin (500 mg) dva puta dnevno i 20 mg omeprazola jednom dnevno sa 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno.

Stariji pacijenti: Kao kod odraslih.

Oštećena funkcija bubrega:

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, sa klirensom kreatinina <30 mL/min potrebno je smanjiti ukupnu dozu klaritromicina na pola tj. na 250 mg jednom dnevno ili 250 mg dva puta dnevno kod ozbiljnijih infekcija. Kod ovih pacijenata terapija ne treba da traje duže od 14 dana.

4.3. Kontraindikacije

Klaritromicin je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena upotreba klaritromicina i ergot alkaloida (npr. ergotamina ili dihidroergotamina) je kontraindikovana, jer može dovesti do ispoljavanja toksičnosti ergotamina (videti odeljak 4.5).

Kontraindikovana je istovremena upotreba klaritromicina i oralno primenjenog midazolama (videti odeljak 4.5).

Istovremena upotreba klaritromicina i bilo kog od sledećih lekova je kontraindikovana: astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid i terfenadin, budući da može doći do produžavanja QT intervala i srčanih aritmija, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes (videti odeljke 4.4. i 4.5).

Klaritromicin ne treba davati pacijentima sa produženim QT intervalom u anamnezi (kongenitalno ili potvrđeno produženje QT intervala) ili ventrikularnim srčanim aritmijama, uključujući torsades de pointes (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Kontraindikovana je istovremena upotreba sa ticagrelorom ili ranolazinom.

Klaritromicin ne treba koristiti istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima), koji se intenzivno metabolišu preko CYP3A4 (lovastatin ili simvastatin), zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rhabdomiolizu (videti odeljak 4.5).

Kao ni druge jake CYP3A4 inhibitore, ni klaritromicin ne treba davati istovremeno sa kolhicinom (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Klaritromicin ne treba koristiti kod pacijenata sa hipokalemijom (rizik od produženja QT intervala).

Klaritromicin ne treba koristiti kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre u kombinaciji sa poremećajem funkcije bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena antimikrobne terapije, kao što je klaritromicin, u terapiji infekcija *H. pylori* može dovesti od pojave rezistentnih sojeva.

Lekari ne treba da propisuju klaritromicin trudnicama bez pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika, posebno tokom prva tri meseca trudnoće (videti odeljak 4.6).

Klaritromicin se u najvećoj meri metaboliše putem jetre. Zbog toga, posebnu pažnju treba posvetiti pri primeni ovog leka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Pažnju treba obratiti tokom primene leka klaritromicin kod pacijenata sa umerenim i ozbiljnim poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Tokom primene klaritromicina prijavljeni su slučajevi poremećaja funkcije jetre, uključujući povećane vrednosti enzima jetre, i hepatocelularnog i/ili holestatskog hepatitisa, sa ili bez žutice. Ovaj poremećaj funkcije jetre može biti ozbiljan, a obično je reverzibilan. Prijavljeni su slučajevi fatalnog otkazivanja funkcije jetre (videti odeljak 4.8). Neki pacijenti mogu imati postojeće poremećaje funkcije jetre ili mogu uzimati druge lekove koji imaju hepatotoksično dejstvo. Pacijentima se savetuje da prekinu terapiju i da se odmah obrate svom lekaru ako se jave znaci i simptomi poremećaja funkcije jetre, kao što su anoreksija, žutica, taman urin, pruritis ili mek stomak.

Slučajevi pseudomembranoznog kolitisa prijavljeni su kod primene skoro svih antibiotika, uključujući makrolide, i mogu biti u opsegu od blagih do slučajeva koji ugrožavaju život. Dijareja povezana sa

Clostridium difficile (CDAD) prijavljena je pri primeni skoro svih antibiotika uključujući klaritromicin, i može biti u opsegu od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Terapija antibioticima utiče na normalnu bakterijsku floru debelog creva, što može da dovede do naglog rasta *Clostridium difficile*. CDAD se mora razmotriti kod svih pacijenata kod kojih je prisutna dijareja nakon upotrebe antibiotika. Potrebna je detaljna anamneza pacijenta jer je prijavljeno da se dijareja izazvana *C.difficile* javljala i dva meseca nakon primene antibiotika. Iz navedenog razloga treba razmotriti prekidanje antibiotske terapije klaritromicinom bez obzira na indikaciju. Treba sprovesti mikrobiološko ispitivanje i potrebno je započeti adekvatnu terapiju. Treba izbegavati lekove koji inhibiraju peristaltiku.

Postoje postmarketinški izveštaji toksičnosti kolhicina kada je primenjivan istovremeno sa klaritromicinom, posebno kod starijih pacijenata, od čega neki su sa renalnom insuficijencijom. Kod nekih od ovih pacijenata prijavljeni su smrtni slučajevi (videti odeljak 4.5). Istovremena primena kolhicina i klaritromicina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Posebna pažnja se savetuje kod istovremene upotrebe klaritromicina i triazolobenzodiazepina, kao što su triazolam, i intravenski ili oromukozalno primenjeni midazolam (videti odeljak 4.5).

Kardiovaskularni događaji:

Produžena srčana repolarizacija i QT interval, povećavaju rizik od nastanka srčanih aritmija i torsades de pointes i primećeni su pri lečenju makrolidima, uključujući klaritromicin (videti odeljak 4.8). Zbog povećanog rizika od produženja QT intervala i ventrikularnih aritmija (uključujući torsades de pointes), upotreba klaritromicina je kontraindikovana: kod pacijenata koji uzimaju astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid i terfenadin; pacijenata sa hipokalemijom; pacijenata sa produženim QT intervalom ili ventrikularnim srčanim aritmijama u anamnezi (videti odeljak 4.3).

Osim toga, klaritromicin uz oprez treba primenjivati kod:

- pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija, teškom srčanom insuficijencijom, poremećajem provodljivosti ili klinički značajnom bradikardijom
- pacijenata sa hipomagnezijom.
- pacijenata koji istovremeno uzimaju druge lekove koji su povezani sa produženjem QT intervala sa izuzetkom onih čija je primena kontraindikovana.

Epidemiološke studije koje su ispitivale rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja sa makrolidima dale su varijabilne rezultate. Neke opservacione studije ukazale su na kratkotrajan rizik od aritmija, infarkta miokarda i kardiovaskularne smrtnosti povezan sa makrolidima, uključujući klaritromicin. Kada se propisuje klaritromicin neophodno je razmotriti ove nalaze u odnosu na koristi terapije.

Pneumonija:

U svetlu rastuće rezistencije *Streptococcus pneumoniae* na makrolide, važno je da se primeni testiranje osetljivosti kada se propisuje klaritromicin za vanbolničku pneumoniju. Kod bolničkih pneumonija, klaritromicin treba koristiti u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibioticima.

Blage do umerene infekcije kože i mekog tkiva:

Ove infekcije su najčešće izazvane *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, pri čemu oba mogu biti rezistentni na makrolide. Zato je važno da se sprovede ispitivanje osetljivosti na antibiotike. U slučaju gde beta-laktamski antibiotici ne mogu da se koriste (npr. alergija), drugi antibiotici, kao što je klindamicin, mogu biti lekovi prvog izbora. Trenutno se smatra da makrolidi jedino mogu imati ulogu kod nekih infekcija kože i mekih tkiva, kao što su infekcije izazvane bakterijom *Corynebacterium minutissimum*, akne vulgaris i erizepel i u situacijama kada preparati penicilina ne mogu da se koriste.

U slučaju nastanka ozbiljnih akutnih reakcija preosetljivosti, kao što je anafilaksa, teške kožne neželjene reakcije (SCAR) (npr. akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stiven-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)), terapiju lekom klaritromicin treba odmah prekinuti i hitno započeti odgovarajuću terapiju.

Klaritromicin treba oprezno koristiti paralelno sa lekovima koji indukuju enzime citohroma CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini):

Istovremena upotreba klaritromicina sa lovastatinom ili simvastatinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Treba obratiti pažnju kada se klaritromicin primenjuje sa ostalim statinima. Kod pacijenata koji su uzimali klaritromicin i statine prijavljeni su slučajevi rabdomiolize. Pacijente treba pratiti na pojavu simptoma miopatije.

U situacijama kada se istovremena upotreba klaritromicina i statina ne može izbeći, preporučuje se primena najniže doze statina. Može se razmotriti upotreba statina čiji metabolizam ne zavisi od CYP3A4 (npr. fluvastatin) (videti odeljak 4.5).

Oralni hipoglikemici/insulin:

Istovremena upotreba klaritromicina i oralnih hipoglikemika (kao što je sulfonilurea) i/ili insulina može da rezultuje u značajnoj hipoglikemiji. Savetuje se pažljivo praćenje vrednosti glukoze u krvi (videti odeljak 4.5).

Oralni antikoagulansi:

Pri istovremenoj primeni klaritromicina i varfarina prisutan je rizik od ozbiljnih krvarenja i značajnog povećanja INR-a (International Normalized Ratio) i protrombinskog vremena (videti odeljak 4.5). INR i protrombinsko vreme se moraju često kontrolisati sve dok pacijenti istovremeno primaju klaritromicin i antikoagulanse.

Dugotrajna upotreba, kao i kod ostalih antibiotika, može da rezultuje kolonizacijom povećanog broja neosetljivih bakterija i gljivica. U slučaju nastanka superinfekcija, treba primeniti odgovarajuću terapiju.

Potrebno je obratiti pažnju na mogućnost ukrštene rezistencije između klaritromicina i drugih makrolida, kao i linkomicina i klindamicina.

Ekscipijensi:

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po jedinici doziranja, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Primena sledećih lekova je izričito kontraindikovana zbog mogućih teških neželjenih efekata usled interakcija:

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid, i terfenadin

Povećane vrednosti cisaprida prijavljene su kod pacijenata koji su istovremeno uzimali cisaprid i klaritromicin. To može dovesti do produženja QT intervala i srčanih aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes. Slični efekti su uočeni kod pacijenata koji istovremeno koriste klaritromicin i pimoqid (videti odeljak 4.3).

Opisana je promena metabolizma terfenadina pri istovremenoj primeni sa makrolidima koja je dovela do povećanog nivoa terfenadina koji ponekad dovodi do srčanih aritmija, kao što su produženje QT intervala, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija i torsades de pointes (videti odeljak 4.3). U jednoj studiji na 14 zdravih dobrovoljaca istovremena primena klaritromicina i terfenadina dovela je do dvostrukog ili trostrukog povećanja nivoa kiselog metabolita terfenadina u serumu i produženja QT intervala koji nije doveo do klinički primećenog efekta. Slični efekti primećeni su pri istovremenoj primeni astemizola i drugih makrolida.

Ergot alkaloidi

U postmarketinškim izveštajima je istovremena primena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina dovedena u vezu sa akutnom toksičnošću ergotamina koju karakteriše vazospazam, ishemija ekstremiteta i

drugih tkiva uključujući centralni nervni sistem. Istovremena primena klaritromicina i ergot alkaloida je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Oralno primenjen midazolam

Kada su se istovremeno primenjivali midazolam i klaritromicin tablete (500 mg dva puta dnevno), površina ispod krive midazolama je 7 puta povećana nakon oralne primene midazolama. Kontraindikovana je primena klaritromicina i oralno midazolama (videti odeljak 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Istovremena primena klaritromicina i lovastatina ili simvastatina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3) zbog izraženog metabolizma statina preko enzima CYP3A4 i njihova istovremena primena sa klaritromicinom povećava koncentraciju statina u plazmi, što dovodi do povećanja rizika za pojavu miopatije, uključujući rhabdomiolizu. Slučajevi rhabdomiolize su prijavljeni kod pacijenata koji su istovremeno koristili ove statine i klaritromicin. Ukoliko nije moguće izbeći terapiju klaritromicinom, potrebno je prekinuti uzimanje lovastatina ili simvastatina dok se klaritromicin primenjuje.

Potreban je povećan oprez prilikom primene klaritromicina sa statinima. U slučajevima kada nije moguće izbeći istovremenu primenu klaritromicina i statina, preporuka je da se primeni najniža doza statina. Treba razmotriti primenu statina čiji metabolizam nije zavistan od enzima CYP3A (npr. fluvastatin). Kod pacijenata je potrebno pratiti znake i simptome miopatije.

Efekte drugih lekova na klaritromicin

Lekovi koji indukuju sistem enzima CYP3A (npr. rifampicin, fenitoin, karbamzepin, fenobarbital, kantaron) mogu da indukuju metabolizam klaritromicina. To može da rezultuje u sub-terapijskim vrednostima klaritromicina, što dovodi do smanjene efikasnosti. Pored toga, može biti potrebno da se prate vrednosti u plazmi za CYP3A induktore, koji mogu da se povećaju zahvaljujući inhibiciji CYP3A od strane klaritromicina (videti takođe Sažetak karakteristika leka za primenjeni CYP3A4 inhibitor). Istovremena upotreba rifabutina i klaritromicina rezultuje u povećanju vrednosti rifabutina, i smanjenju vrednosti klaritromicina u serumu zajedno sa povećanim rizikom od uveitisa.

Za sledeće lekove je poznato ili se sumnja da utiču na koncentracije klaritromicina u cirkulaciji; može biti potrebno podešavanje doze klaritromicina ili uvođenje odgovarajuće terapije.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin

Jaki induktori citohroma P450 kao što su efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin mogu da ubrzaju metabolizam klaritromicina i da smanje vrednosti klaritromicina u plazmi, dovodeći do povećavanja 14-OH-klaritromicina, metabolita koji je takođe mikrobiološki aktivan. Budući da je mikrobiološka aktivnost klaritromicina i 14-OH-klaritromicina različita za različite bakterije, željeni terapijski efekat može da bude narušen tokom paralelne upotrebe klaritromicina i induktora enzima.

Etravirin

Dejstvo klaritromicina je smanjeno kod paralelne primene sa etravirinom, dok je koncentracija aktivnog metabolita 14-OH-klaritromicina povećana. Kako 14-OH-klaritromicin ima manju aktivnost prema Mycobacterium avium kompleksu (MAC), ukupna aktivnost prema ovom patogenom uzročniku može biti izmenjena. Zato treba razmotriti upotrebu drugih lekova u lečenju MAC.

Flukonazol

Istovremena upotreba 200 mg flukonazola dnevno i 500 mg klaritromicina dva puta dnevno kod 21 zdravog dobrovoljca dovela je do povećanja srednje vrednosti minimalne ravnotežne koncentracije klaritromicina (C_{min}) za 33% i površine ispod krive (PIK) za 18%. Na ravnotežnu koncentraciju aktivnog metabolita 14-OH-klaritromicina nije značajno uticala istovremena upotreba flukonazola. Nije potrebno podešavanje doze klaritromicina.

Ritonavir

Farmakokinetička studija je pokazala da istovremena upotreba 200 mg ritonavira svakih 8 sati i 500 mg klaritromicina svakih 12 sati dovodi do značajne inhibicije metabolizma klaritromicina. Maksimalna koncentracija klaritromicina je povećana za 31%, minimalna koncentracije je povećana za 182%, a površina ispod krive (PIK) je povećana za 77% kod istovremene upotrebe sa ritonaviirom. Primećena je kompletna inhibicija formiranja 14-OH-klaritromicina. Zbog širokog terapijskog opsega klaritromicina, nije potrebno smanjivanje doze kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom. Međutim, kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom, potrebno je razmotriti sledeće podešavanje doze: za pacijente sa CL_{CR} 30-60 mL/min dozu klaritromicina bi trebalo smanjiti za 50%; za pacijente sa $CL_{CR} < 30$ mL/min dozu klaritromicina bi trebalo smanjiti za 75%. Doze klaritromicina veće od 1 g/dnevno ne treba koristiti sa ritonaviirom.

Slično podešavanje doze treba razmotriti kod pacijenata sa redukovanom renalnom funkcijom kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač sa drugim inhibitorima HIV proteaze uključujući atazanavir i sakvinavir (videti deo dole, Obostrane međusobne interakcije lekova).

Efekti klaritromicina na druge lekove

CYP3A interakcije:

Istovremena upotreba klaritromicina, za koji se zna da inhibira CYP3A, i leka čiji se metabolizam primarno odvija preko CYP3A može da bude povezana sa povećanjem koncentracije primenjenog leka ili može da dovede do produženja oba terapijska efekta i do ispoljavanja neželjenih efekata navedenih lekova.

Primena klaritromicina je kontraindikovana kod pacijenata koji uzimaju supstrate CYP3A astemizol, cisparid, domperidon, pimozyd i terfenadin zbog povećanog rizika od produženja QT intervala i srčanih aritmija, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i *torsades de pointes* (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Primena klaritromicina je takođe kontraindikovana sa ergot alkaloidima, oralno primenjenim midazolomom, inhibitorima HMG CoA reduktaze koji je uglavnom metabolišu preko CYP3A4 (npr. lovastatin i simvastatin), kolhicinom, ticagrelolom i ranolazinom (videti odeljak 4.3).

Klaritromicin treba oprezno koristiti istovremeno sa drugim lekovima koji su poznati kao supstrati enzima CYP3A, naročito ako imaju usku terapijsku širinu (npr. karbamazepin) i/ili lekovima koji se intenzivno metabolišu putem ovog enzima. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju klaritromicin može se razmotriti podešavanje doze, i kada je moguće, pratiti serumske koncentracije lekova koji se primarno metabolišu preko CYP3A.

Lekovi ili grupe lekova za koje se zna ili se pretpostavlja da se metabolišu putem CYP3A izoenzima uključuju (lista nije konačna) alprazolam, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, dizopiramid, ibrutinib, metilprednizolon, midazolam (intravenski), omeprazol, oralne antikoagulanse (npr. varfarin), netipične antipsihotike (npr. kvetiapin), hinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam i vinblastin.

Lekovi koji interaguju putem sličnih mehanizama preko ostalih izoenzimima citohromoma P450 uključuju fenitoin, teofilin i valproat.

Antiaritmici

Bilo je postmarketinških izveštaja o nastanku *torsades de pointes* tokom istovremene upotrebe klaritromicina i hinidina ili dizopiramida. Na elektrokardiogramu treba pratiti pojavu produženja QT intervala tokom istovremene upotrebe klaritromicina i ovih lekova. Serumske vrednosti hinidina i dizopiramida treba pratiti tokom terapije klaritromicinom.

Postmarketinški su prijavljeni slučajevi hipoglikemije pri istovremenoj upotrebi klaritromicina i dizopiramida. Zbog toga tokom primene klaritromicina i dizopiramida treba pratiti vrednost šećera u krvi.

Oralni hipoglikemici/insulin:

Istovremena primena nekih hipoglikemika kao što su nateglinid i repaglinid koji inhibiraju enzim CYP3A i klaritromicina može uzrokovati hipoglikemiju. Preporučuje se pažljivo praćenje vrednosti glukoze u krvi.

Omeprazol

Klaritromicin (500 mg svakih 8 sati) je primenjivan u kombinaciji sa omeprazolom (40 mg dnevno) kod zdravih odraslih osoba. Ravnotežna koncentracija u plazmi omeprazola je povećana (C_{max} , PIK_{0-24} i poluvreme $t_{1/2}$ eliminacije je povećano sledećim redosledom 30%, 89% i 34%), tokom istovremene primene klaritromicina. Srednja pH vrednost želuca tokom 24 sata je bila 5,2 kada je omeprazol primenjivan sam i 5,7 kada je omeprazol primenjivan sa klaritromicinom.

Sildenafil, tadalafil i vardenafil

Svaki od ovih inhibitora fosfodiesteraze se metaboliše barem delimično preko CYP3A, a CYP3A može biti inhibiran istovremenom primenom klaritromicina. Istovremena upotreba klaritromicina sa sildenafilom, tadalafilom ili vardenafilom može da dovede do povećanog izlaganja inhibitorima fosfodiesteraze. Treba razmotriti smanjenje doze sildenafil, tadalafila i vardenafila kada se primenjuju istovremeno sa klaritromicinom.

Teofilin, karbamazepin

Rezultati kliničkih studija ukazuju da postoji blagi, ali statistički značajan ($p \leq 0,05$) porast vrednosti teofilina ili karbamazepina u krvi kada se istovremeno koriste sa klaritromicinom. Treba razmotriti smanjenje doze.

Tolterodin

Primarni put metabolizma tolterodina je preko 2D6 izoforme citohroma P450 (CYP2D6). Međutim, u podgrupi populacije koja nema CYP2D6, identifikovan je put metabolizma putem CYP3A izoforme. U ovoj populacionoj podgrupi inhibicija CYP3A dovodi do znatnog porasta koncentracije tolterodina u serumu. Kod populacije sa niskim vrednosti CYP2D6 može biti potrebno smanjenje doze tolterodina, u prisustvu inhibitora CYP3A kao što je klaritromicin.

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Kada se istovremeno primenjuje midazolam sa klaritromicinom (500 mg dva puta dnevno), površina ispod krive (PIK) midazolama se povećava za 2,7 puta nakon intravenske primene midazolama. Ako se intravenski midazolam istovremeno primenjuje sa klaritromicinom, pacijenta treba pažljivo pratiti kako bi se obezbedilo prilagođavanje doze. Oromukozna primena midazolama, koja zaobilazi presistemsku eliminaciju leka, dovešće do sličnih interakcija primećenih nakon intravenske primene midazolama više nego nakon oralne. Isti oprez je potreban kod primene drugih benzodiazepina koji se metabolišu CYP3A putem, uključujući triazolam i alprazolam. Kod benzodiazepina koji se metabolišu nezavisno od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), klinički značajne interakcije sa klaritromicinom su malo verovatne.

Postoje postmarketinški izveštaji o interakcijama lekova i efekata na centralni nervni sistem (CNS) kao što su somnolencija i konfuzija pri istovremenoj primeni klaritromicina i triazolama. Savetuje se praćenje pacijenata na pojačane farmakološke efekte na CNS.

Druge interakcije

Kolhicin

Kolhicin je supstrat i za CYP3A i za transportni P-glikoprotein (Pgp). Poznato je da klaritromicin i drugi makrolidi inhibišu CYP3A i Pgp. Kada se istovremeno primenjuju klaritromicin i kolhicin, inhibicija Pgp i/ili CYP3A od strane klaritromicina može dovesti do povećanog izlaganja kolhicinu (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Digoksin

Smatra se da je digoksin supstrat P-glikoproteina (Pgp). Poznato je da klaritromicin inhibiše Pgp. Kada se klaritromicin i digoksin istovremeno primenjuju, inhibicija Pgp od strane klaritromicina može dovesti do povećanog izlaganja digoksinu. U postmarketinškim izveštajima su opisane povećane vrednosti digoksina u serumu kod pacijenata koji su istovremeno primali klaritromicin i digoksin. Neki pacijenti su pokazali kliničke znake karakteristične za toksičnost digoksina, uključujući potencijalno fatalne aritmije. Potrebno je pratiti vrednost digoksina u serumu kod pacijenata na istovremenoj terapiji klaritromicinom i digoksinom.

Zidovudin

Istovremena oralna primena klaritromicina i zidovudina kod odraslih pacijenata sa HIV-om može da dovede do smanjenja ravnotežne koncentracije zidovudina. Zbog toga što klaritromicin utiče na apsorpciju istovremeno primenjenog zidovudina, ova interakcija može biti izbegnuta razdvajanjem primene klaritromicina i zidovudina u intervalu od 4 sata. Ova interakcija se ne dešava kod pedijatrijskih HIV pacijenata koji uzimaju klaritromicin suspenziju sa zidovudinom ili dideoksiinozinom. Ova interakcija se neće desiti kada se klaritromicin primenjuje putem intravenske infuzije.

Fenitoin i valproat

Bilo je spontanih ili publikovanih izveštaja interakcija inhibitora CYP3A, uključujući klaritromicin sa lekovima za koje se smatra da se ne metabolišu putem CYP3A (npr. fenitoin i valproat). Preporučuje se određivanje vrednosti navedenih lekova u serumu kada se primenjuju istovremeno sa klaritromicinom. Prijavljene su povećane vrednosti u serumu.

Obostrane međusobne interakcije lekova

Atazanavir

I klaritromicin i atazanavir su supstrati i inhibitori CYP3A, i postoji dokaz o obostranim međusobnim interakcijama. Istovremena primena klaritromicina (500 mg dva puta dnevno) sa atazanavirom (400 mg jednom dnevno) dovodi do dvostrukog povećanja izloženosti leku klaritromicin i 70% smanjenju izloženosti 14-OH-klaritromicinu, sa 28% povećanjem površine ispod krive (PIK) za atazanavir. Zbog velike terapijske širine leka klaritromicin, nije potrebno smanjenje doze kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom. Kod pacijenata sa umereno oštećenom renalnom funkcijom (klirens kreatinina 30-60 mL/min), dozu klaritromicina bi shodno tome trebalo smanjiti za 50%. Za pacijente čiji je klirens kreatinina <30 mL/min, dozu leka klaritromicin treba smanjiti za 75%, koristeći odgovarajući dostupan farmaceutski oblik leka klaritromicin. Doze leka klaritromicin veće od 1000 mg dnevno ne bi trebalo primenjivati istovremeno sa inhibitorima proteaza.

Blokatori kalcijumovih kanala

Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni klaritromicina i blokatora kalcijumovih kanala koji se metabolišu preko enzima CYP3A4 (npr. verapamil, amlodipin, diltiazem) zbog rizika od hipotenzije. Usled interakcije koncentracije klaritromicina i blokatora kalcijumovih kanala u plazmi se mogu povećati. Hipotenzija, bradikardija i laktatna acidoza primećeni su kod pacijenata koji istovremeno uzimaju klaritromicin i verapamil.

Itrakonazol

I klaritromicin i itrakonazol su supstrati i inhibitori CYP3A, što dovodi do obostrane međusobne interakcije. Klaritromicin može da poveća vrednosti itrakonazola u plazmi, dok itrakonazol može da poveća vrednosti klaritromicina u plazmi. Pacijenti koji istovremeno primenjuju itrakonazol i klaritromicin moraju se pažljivo pratiti da bi se uočili znaci i simptomi povećanog ili produženog farmakološkog efekta.

Sakvinavir

I klaritromicin i sakvinavir su supstrati i inhibitori za CYP3A, i postoje dokazi obostrane međusobne interakcije. Istovremena upotreba klaritromicina (500 mg dva puta dnevno) i sakvinavira (meke želatinske kapsule, 1200 mg tri puta dnevno) kod 12 zdravih dobrovoljaca rezultovala je da su u ravnotežnom stanju PIK i maksimalna koncentracija (C_{max}) leka sakvinavira bile 177% i 187% veće od onih kada se sakvinavir primenjuje samostalno. Površina ispod krive klaritromicina i C_{max} su bile otprilike 40% veće nego one kada se klaritromicin primenjivao samostalno. Nije potrebno podešavanje doze kada se ta dva leka primenjuju u ograničenom periodu. Zapažanja iz studija interakcija lekova gde su primenjivane meke želatinske kapsule mogu da budu različite od studija gde su primenjivane tvrde želatinske kapsule. Zapažanja iz studija interakcija lekova sprovedenih samo sa sakvinavirom mogu da budu različita u odnosu na efekte koji su primećeni tokom terapije sa sakvinavirom/ritonavir. Kada se sakvinavir istovremeno primenjuje sa ritonavir, potrebno je razmotriti potencijalni efekat leka ritonavir na klaritromicin (videti odeljak 4.5: Ritonavir).

Pacijente koji uzimaju oralne kontraceptive treba upozoriti da može doći do izostanka kontraceptivnog efekta u slučaju da se jave dijareja, povraćanje ili probojno krvarenje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene klaritromicina tokom trudnoće nije utvrđena. Na osnovu različitih podataka koji su dobijeni iz studija na miševima, pacovima, zečevima i majmunima, mogućnost različitih neželjenih efekata na embriofetalni razvoj se ne može isključiti. Zato, uzimanje tokom trudnoće se ne savetuje, bez pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika.

Dojenje

Bezbednost primene klaritromicina tokom dojenja nije utvrđena. Klaritromicin se izlučuje u ljudsko mleko.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ne postoje informacije o efektu leka klaritromicin na vožnju ili na upravljanje mašinama. Pre vožnje ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir mogućnost pojave ošamućenosti, vertiga, konfuzije i dezorijentacije.

4.8. Neželjena dejstva

a. Pregled bezbedonosnog profila

Najčešće neželjene reakcije koje su vezane za terapiju lekom klaritromicin kod odraslih i pedijatrijske populacije su abdominalni bol, dijareja, mučnina, povraćanje i izmenjeno čulo ukusa. Ove neželjene reakcije su obično blagog intenziteta i slažu se sa poznatim bezbedonosni profilom makrolidnih antibiotika (videti deo b. odeljka 4.8).

Nema značajne razlike u incidenci ovih gastrointestinalnih neželjenih dejstava u toku kliničkih ispitivanja bez obzira da li pacijenti imaju ili nemaju neku infekciju mikobakterijama.

b. Tabelarni pregled neželjenih reakcija

Sledeća tabela prikazuje neželjene reakcije koje su prijavljene u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog praćenja leka klaritromicin u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem, granula za oralnu suspenziju, praška za rastvor za injekciju, tableta sa produženim oslobađanjem i tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Neželjena dejstva za koja se pretpostavlja da su u vezi sa primenom klaritromicina rangirana su po organskim sistemima i prema učestalosti na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznate učestalosti (neželjena dejstva iz postmarketinškog praćenja leka). U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su po ozbiljnosti rangirana po opadajućem nizu, ukoliko se ozbiljnost može proceniti.

| Klasa sistema organa | Veoma česta ($\geq 1/10$) | Česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) | Povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) | Nepoznata učestalost* (ne može se odrediti iz dostupnih podataka) |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Infekcije i infestacije | | | celulitis ¹ , kandidijaza, gastroenteritis ² , infekcija ³ , vaginalna infekcija | pseudomembranozni kolitis, erizipelas |
| Poremećaj krvi i limfnog sistema | | | leukopenija, neutropenija ⁴ , trombocitemija ³ , eozinofilija ⁴ | agranulocitoza, trombocitopenija |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| Imunski poremećaji | | | anafilaktoidna reakcija ¹ , hipersenzitivnost | anafilaktička reakcija, angioedem |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | | | anoreksija, smanjen apetit | |
| Psihijatrijski poremećaji | | insomnija | anksioznost, nervoza ³ | psihotični poremećaji, stanje konfuzije ³ , depersonalizacija, depresija, dezorijentacija, halucinacije, abnormalni snovi, manija |
| Poremećaji nervnog sistema | | disgeuzija, glavobolja | gubitak svesti ¹ , diskinezija ¹ , vrtoglavica, somnolencija ⁵ , tremor | konvulzija, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezija |
| Poremećaji uha i centra za ravnotežu | | | vertigo, oštećenje sluha, tinitus | gluvoća |
| Kardiološki poremećaji | | | srčani zastoj ¹ , atrijalna fibrilacija ¹ , produženje QT intervala na EKG-u, ekstrasistole ¹ , palpitacije | torsades de pointes, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija |
| Vaskularni poremećaji | | vazodilatacija ¹ | | hemoragija ⁸ |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | | | astma ¹ , epistaksa ² , plućna embolija ¹ | |
| Gastrointestinalni poremećaji | | dijareja, povraćanje, dispepsija, mučnina, abdominalni bol | ezofagitis ¹ , gastroezofagealna refluksna bolest ² , gastritis, proktalgija ² , stomatitis, glositis, nadimanje u stomaku ⁴ , konstipacija, suva usta, podrigivanje, flatulencija | akutni pankreatitis, obezbojavanje jezika, menjanje boje zuba |
| Hepatobilijarni poremećaji | | poremećaj testova funkcije jetre | holestaza ⁴ , hepatitis ⁴ , porast vrednosti ALT, AST i GGT ⁴ | insuficijencija jetre, hepatocelularna žutica |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | osip, hiperhidroza | bulozni dermatitis ¹ , pruritus, urtikarija, makulo-papularni osip ³ | teške kožne neželjene reakcije (SCAR) (npr. akutna generalizovana |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| | | | | egzantematозна pustuloza (AGEP), <i>Steven-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)), akne |
| Poremećaji muskulo-koštanog sistema i vezivnog tkiva | | | mišićni spazam ³ , muskuloskeletalna ukočenost ¹ , mialgija ² | rabdomioliza ^{2,6} , miopatija |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | | | porast vrednosti kreatinina u serumu ¹ , porast vrednosti uree u krvi ¹ | insuficijencija bubrega, intersticijalni nefritis |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | flebitis na mestu primene injekcije ¹ | bol na mestu primene injekcije ¹ , zapaljenje na mestu primene injekcije ¹ | malaksalost ⁴ , pireksija ³ , astenija, bol u grudima ⁴ , jeza ⁴ , umor ⁴ | |
| Laboratorijska ispitivanja | | | poremećaj odnosa albumina i globulina ¹ , porast vrednosti alkalne fosfataze u krvi ⁴ , porast vrednosti laktatne dehidrogenaze u krvi ⁴ | porast vrednosti INR-a, produženje protrombinskog vremena, poremećaj boje urina |

¹ – prijavljena samo kod primene praška za rastvor za injekciju

² – prijavljena samo kod primene tableta sa produženim oslobađanjem

³ – prijavljena samo kod primene granula za oralnu suspenziju

⁴ – prijavljena samo kod primene tableta sa trenutnim oslobađanjem

^{5,6} – pogledati deo c

* *Budući da su ove reakcije spontano prijavljene iz populacije nepoznate veličine, nije uvek moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost ili ustanoviti uzročnu vezu sa izloženosti leku. Ustanovljeno je da je izloženost pacijenata veća od 1 milijardu pacijent dana.*

c. Opis posebnih neželjenih reakcija

Flebitis na mestu primene injekcije, bol na mestu primene i inflamacija na mestu primene su specifične za formulacije klaritromicina za intravensku primenu.

U nekim slučajevima rabdomiolize, lek klaritromicin je bio primenjen istovremeno sa statinima, fibratima, kolhicinom ili alopurinolom (videti odeljke 4.3. i 4.4.).

Bilo je postmarketinških izveštaja o interakcijama pri istovremenoj upotrebi klaritromicina i triazolama, pri čemu su se javila dejstva na centralni nervni sistem (CNS) (npr. pospanost i konfuzija). Savetuje se praćenje pacijenta na pojavu pojačanog farmakološkog uticaja na CNS (videti odeljak 4.5).

Bilo je retkih izveštaja o prisustvu klaritromicin tableta sa produženim oslobađanjem u stolici, od kojih su mnogi bili prisutni kod pacijenata sa anatomskim (uključujući ileostomu ili kolostomu) ili funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima sa skraćanjem vremena prolaska kroz gastrointestinalni trakt. U nekoliko izveštaja, ostaci tableta su primećeni tokom dijareje. Preporučuje se da pacijenti koji pronađu delove tableta u stolici i nemaju napretka u terapiji, budu prebačeni na drugu formulaciju leka klaritromicin (npr. suspenzija) ili na drugi antibiotik.

Posebne populacije: Neželjene reakcije kod imunokompromitovanih pacijenata (videti deo e.)

d. Pedijatrijska populacija

Sprovedene su kliničke studije sa klaritromicin pedijatrijskom suspenzijom kod dece starosti 6 meseci do 12 godina. Zato, deca ispod 12 godina starosti treba da koriste klaritromicin u obliku granula za oralnu suspenziju.

Treba očekivati da učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija kod dece bude ista kao kod odraslih pacijenata.

e. Ostale posebne grupe pacijenata

Imunokompromitovani pacijenti

Kod pacijenata sa AIDS-om i ostalih imunokompromitovanih pacijenata tretiranih visokim dozama klaritromicina tokom dužeg vremenskog perioda za terapiju mikobakterijske infekcije, često je teško razlikovati neželjena dejstva koja mogu biti povezana sa primenom leka klaritromicin od simptoma oboljenja virusa humane imunodeficijencije (HIV) i drugih pratećih bolesti.

Kod odraslih pacijenata, najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata tretiranih sa ukupnom dnevnom dozom od 1000 mg i 2000 mg klaritromicina bile su: mučnina, povraćanje, poremećaj ukusa, abdominalni bol, dijareja, osip, flatulencija, glavobolja, konstipacija, poremećaj sluha, povećanje vrednosti enzima ALT i AST. Druga prijavljena neželjena dejstva, manje učestalosti, su uključivala dispneju, insomniju i suva usta. Incidenca je bila slična kao i kod pacijenata koji su bili tretirani sa 1000 mg i 2000 mg, ali generalno bila je 3 do 4 puta veća kod pacijenata koji su primali ukupnu dnevnu dozu od 4000 mg klaritromicina.

Kod ovih imunokompromitovanih pacijenata, ispitivanje laboratorijskih vrednosti izvršeno je analizom vrednosti koje nisu bile u opsegu značajno poremećenih vrednosti (tj. ekstremno visoke ili niske vrednosti) za specifične testove. Na bazi ovih kriterijuma, oko 2% do 3% pacijenata koji su primili 1000 mg ili 2000 mg klaritromicina dnevno imali su abnormalno povećanje vrednosti ALT i AST i abnormalno niske vrednosti belih krvnih zrnaca i trombocita. Manji procenat pacijenata u ove dve dozne grupe je, takođe, imao povećane vrednosti uree. Neznatno veće incidence abnormalnih vrednosti su bile zabeležene kod pacijenata koji su primali 4000 mg dnevno za sve parametre osim za bela krvna zrnca.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Izveštaji o predoziranju ukazuju da uzimanje velikih količina klaritromicina može dovesti do gastrointestinalnih smetnji. Pacijent sa istorijom bipolarnog poremećaja koji je progutao 8 g klaritromicina, pokazao je znake izmenjenog mentalnog statusa, paranoično ponašanje, hipokalemiju i hipoksemiju.

Neželjena dejstva koja prate predoziranje treba tretirati brzim uklanjanjem neresorbovanog leka i drugim dodatnim merama. Kao i kod drugih makrolida, smatra se da se na serumske nivoe klaritromicina ne može primetno uticati hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, makrolidi

ATC šifra: J01FA09

Mehanizam dejstva

Klaritromicin je antibiotik koji pripada grupi makrolida. Ispoljava svoje antibakterijsko dejstvo selektivnim vezivanjem za 50s ribozomalnu subjedinicu osetljivih bakterija i sprečavanjem translokacije aktiviranih amino kiselina. Time se inhibira intracelularna sinteza proteina osetljivih bakterija.

14-(R)-hidroksi metabolit klaritromicina, proizvod metabolizma, takođe ima antimikrobnu aktivnost. Metabolit je manje aktivan od samog klaritromicina za većinu organizama, uključujući *Mycobacterium* spp. Izuzetak je *Haemophilus influenza* gde 14-hidroksi metabolit pokazuje dva puta veću aktivnost nego klaritromicin.

Klaritromicin je najčešće aktivan protiv sledećih mikroorganizama u in vitro uslovima:

Gram-pozitivne bakterije: *Staphylococcus aureus* (osetljiv na meticilin); *Streptococcus pyogenes* (grupa A beta-hemolitičkih streptokoka) alfa-hemolitičke streptokoke (grupa viridans); *Streptococcus* (*Diplococcus*) *pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

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

Mikoplasme: *Mycoplasma pneumoniae*; *Ureaplasma urealyticum*.

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

Anaerobi: *Clostridium perfringens*; *Peptococcus species*; *Peptostreptococcus species*; *Propionibacterium acnes*.

Klaritromicin ima baktericidnu aktivnost prema nekoliko bakterijskih sojeva koji uključuju: *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *H. pylori* i *Campylobacter* spp.

Granične vrednosti

Sledeće granične vrednosti su ustanovljene od strane European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

| Granične vrednosti (MIC, mg/L) | | |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| Mikroorganizam | Osetljiv (\leq) | Rezistentan ($>$) |

| | | |
|----------------------------------|--|--|
| <i>Staphylococcus spp.</i> | 1 mg/L | 2 mg/L |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> | 0,25 mg/L | 0,5 mg/L |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0,25 mg/L | 0,5 mg/L |
| Streptokok <i>Viridans</i> grupe | nedovoljno dokaza da lečenje ove bakterije sa klaritromicinom predstavlja adekvatan terapijski izbor | nedovoljno dokaza da lečenje ove bakterije sa klaritromicinom predstavlja adekvatan terapijski izbor |
| <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 vrednosti su bazirane na ECOFF vrednostima, koje prave razliku između izolata „divljih tipova“ od onih sa smanjenom osetljivošću.

5.2. Farmakokinetički podaci

H. pylori je uzročnik peptičkih bolesti kao što su duodenalni ulkus i gastrični ulkus kod kojih je 95%, odnosno, 80% pacijenata inficirano ovom bakterijom. Takođe, *H. pylori* se smatra glavnim uzročnim faktorom koji doprinosi razvoju recidiva gastritisa ili čira.

Klaritromicin je primenjivan kod malog broja pacijenata u okviru drugačijih terapijskih režima od onih već opisanih. Moguće kinetičke interakcije za ove terapijske režime nisu u potpunosti ispitane. Tu spadaju sledeći terapijski režimi:

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

Kliničke studije sa različitim režimima eradikacije *H. pylori* su pokazale da eradikacija *H. pylori* preventivno deluje protiv recidiva.

Klaritromicin se brzo i dobro apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primene. Mikrobiološki aktivni metabolit 14-hidroksi-klaritromicin nastaje kao proizvod metabolizma prvog prolaza. Klaritromicin se može davati bez obzira na obroke, jer hrana ne utiče na stepen bioraspodivnosti klaritromicin tableta. Hrana veoma malo odlaže početak apsorpcije klaritromicina i nastajanje 14-hidroksi metabolita. Farmakokinetika klaritromicina nije linearna, međutim, stanje ravnoteže se dostiže tokom 2 dana primene. Za dozu od 250 mg primenjenu dva puta dnevno 15-20% neizmenjenog leka se izlučuje urinom. Sa dozom od 500 mg primenjenu dva puta dnevno, eliminacija urinom je veća (oko 36%). 14-hidroksi-klaritromicin je glavni metabolit u urinu i predstavlja 10-15% primenjene doze. Najveći deo ostatka doze se eliminiše putem fecesa, primarno putem žuči. 5-10% od primenjenog leka je izolovano iz fecesa.

Kada se klaritromicin u dozi od 500 mg daje tri puta dnevno, plazma koncentracija klaritromicina je veća u odnosu na doziranje 500 mg dva puta dnevno.

Klaritromicin se u tkivima nalazi u nekoliko puta većim koncentracijama u poređenju sa onom u cirkulaciji. Povećana koncentracija je nađen u krajnicima i tkivu pluća. Klaritromicin se 80% vezuje za plazma proteine kod terapijskih doza.

Klaritromicin, takođe, penetrira u sluznicu želuca. Koncentracije klaritromicina u sluznici želuca i tkivu želuca su viši kada se klaritromicin istovremeno daje sa omeprazolom nego kada se klaritromicin primenjuje sam.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama akutne toksičnosti na miševima i pacovima, srednja letalna doza bila je viša od najviše primenjene doze (5 g/kg).

U studijama toksičnosti ponovljenih doza, toksičnost je procenjena u odnosu na dozu i dužinu terapije. Psi su osetljiviji od primata ili pacova. Glavni klinički znaci pri toksičnim dozama uključuju povraćaje, slabost, smanjen unos hrane i gubitak u težini, salivaciju, dehidraciju i hiperaktivnost. Kod svih vrsta jetra je bila primarni ciljani organ pogođen toksičnim dejstvom. Hepatotoksičnost je otkrivena već kod prvih ispitivanja funkcije jetre. Prekid terapije je najčešće rezultirao povratkom na normalne vrednosti parametara funkcije jetre. Ostala tkiva, ređe zahvaćena toksičnim dejstvom uključuju želudac, timus i druga limfna tkiva i bubrege. Kod primene doza bliskih terapijskim dozama, infekcije konjunktive i suzenje su uočeni kod pasa. Kod primene visokih doza od 400 mg/kg/dan, kod nekih pasa i majmuna došlo je zamućenja rožnjače i/ili pojave edema.

Studije fertiliteta i reprodukcije kod pacova nisu pokazale neželjena dejstva. Studije teratogenosti kod pacova (Wistar (p.o.) i *Sprague-Dawley* (p.o. i i.v.)), belih novozelandskih kunića i cynomolgous majmuna nisu pokazale teratogenost klaritromicina. Međutim, dalja slična ispitivanja kod *Sprague-Dawley* pacova su ukazala na nisku (6%) incidencu kardiovaskularnih abnormalnosti koja je, izgleda, posledica spontane ekspresije genetskih promena. Dve studije na miševima su ukazale na promenjivu incidencu (3-30%) rascepa nepca i gubitka embriona kod majmuna, ali samo kod primene doza koje su dokazano toksične za ženke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

kroskarmeloza-natrijum
celuloza, mikrokristalna
silicijum-dioksid
povidon
stearinska kiselina
magnezijum-stearat
talk

Film tablete:

hipromeloza
sorbitanmonooleat
propilenglikol
titan-dioksid
vanilin
hinolin žuto (E104)
hidroksiopropilceluloza
sorbinska kiselina

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznato.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Al blister sa 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 14 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD – NOVI BEOGRAD
Bulevar Mihajla Pupina 115a, 11 070 Novi Beograd, Srbija

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:515-01-00520-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.03.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 03.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoabar, 2019