

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Fromilid<sup>®</sup>, 500 mg, film tablete  
INN: klaritromicin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg klaritromicina.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.  
Ovalna, bikonveksna film tableta, žuto-smeđe boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

U skladu sa zvaničnim vodičima treba pravilno upotrebljavati antibiotike.

Klaritromicin, film tablete su indikovane za odrasle i decu stariju od 12 godina.

Klaritromicin je indikovano za lečenje infekcija izazvanih osetljivim bakterijama, koje uključuju:

- Infekcije donjeg respiratornog trakta, kao što su akutni i hronični bronhitis i pneumonija;
- Infekcije gornjeg respiratornog trakta, kao što su sinuzitis i faringitis.

Klaritromicin se preporučuje za inicijalnu terapiju vanbolničkih respiratornih infekcija i pokazuje, takođe, *in vitro* aktivnost protiv uobičajenih i atipičnih respiratornih patogena koji su navedeni u delu koji se odnosi na mikrobiologiju.

Klaritromicin je indikovano i kod lakših i umereno teških infekcija kože i mekih tkiva.

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

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

Gram-pozitivne bakterije: *Staphylococcus aureus* (osetljiv 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*.

Anaerobi: Osetljiv 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 sa infekcijama respiratornog trakta, kože i mekih tkiva

*Odrasli*: Uobičajena doza je dva puta dnevno po 250 mg tokom 7 dana. Ova doza se može povećati do 500 mg dva puta dnevno, kod težih infekcija. Uobičajeno trajanje terapije je 6 do 14 dana.

*Deca starija od 12 godina*: Kao i kod odraslih.

*Kod dece mlađe od 12 godina preporučuje se upotreba dostupnog leka odgovarajućeg farmaceutskog oblika.*

Eradikacija *H. pylori* kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom (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, treba primenjivati sa 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno.

*Trostruka terapija*

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

*Trostruka terapija*

Klaritromicin (500 mg) dva puta dnevno i 40 mg omeprazola jedanput dnevno, treba primenjivati sa 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno ili 400 mg metronidazola dva puta dnevno.

*Trostruka terapija*

Klaritromicin (500 mg) dva puta dnevno treba primenjivati sa 1000 mg amoksicilina dva puta dnevno i 20 mg omeprazola jedanput dnevno.

*Dvostruka terapija*

Uobičajena doza klaritromicina je 500 mg tri puta dnevno tokom 14 dana. Klaritromicin se mora primenjivati sa 40 mg omeprazola oralno jedanput dnevno. Sprovedena je pivotalna studija sa dozom omeprazola od 40 mg na dan tokom 28 dana. Sprovedene su dodatne studije sa dozom omeprazola od 40 mg jedanput dnevno tokom 14 dana

Dodatna uputstva za upotrebu omeprazola pronaći u uputstvu za upotrebu ovog leka.

*Stariji pacijenti*: Doziranje je kao kod odraslih.

*Oštećenje bubrega*: Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega sa klirensom kreatinina < 30 mL/min potrebno je smanjiti ukupnu dozu na pola, tj. na 250 mg jednom dnevno ili 250 mg dva puta dnevno kod ozbiljnih infekcija. Terapija ne sme da traje duže od 14 dana kod tih pacijenata.

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

### 4.3. Kontraindikacije

Klaritromicin je kontraindikovano kod pacijenata koji su preosetljivi na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina je kontraindikovana, jer to može dovesti do trovanja ergot alkaloidima.

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

Istovremena upotreba klaritromicina i bilo kojeg od sledećih lekova je kontraindikovana: astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid i terfenadin, budući da može da dovede do produžavanja QT intervala i srčanih aritmija, uključujući ventrikularne tahikardije, ventrikularnu fibrilaciju i *torsades de pointes* (videti odeljak 4.4 i 4.5).

Klaritromicin se ne sme davati pacijentima sa produženim QT intervalima u anamnezi (kongenitalno ili dokumentovano stečeno produženje) ili ventikularnim srčanim aritmijama, uključujući *torsades de pointes* (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Istovremena primena sa tikagrelorom i ranolazinom je kontraindikovana.

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

Kao i sa ostalim snažnim CYP3A4 inhibitorima, klaritromicin ne treba primenjivati kod pacijenata koji uzimaju kolhicin.

Klaritromicin se ne sme koristiti kod pacijenata sa hipokalijemijom (rizik od produženja QT intervala).

Klaritromicin se ne sme koristiti kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre u kombinaciji sa oštećenjem 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 smeju da propisuju klaritromicin trudnicama bez pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika, posebno tokom prva tri meseca trudnoće (videti odeljak 4.6).

Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa umerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.2).

Klaritromicin se u najvećoj meri metaboliše putem jetre. Posebna pažnja se mora posvetiti pacijentima sa oštećenom funkcijom jetre.

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 napetost stomaka.

Pseudomembranozni kolitis je zabeležen kod primene skoro svih antibakterijskih lekova, uključujući makrolide, a njegova težina se može kretati od blagog do životno ugrožavajućeg. Zabeležena je dijareja udružena sa *Clostridium difficile* (CDAD) kod primene skoro svih antibakterijskih lekova, uključujući klaritromicin, a težina može da varira od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Terapija antibakterijskim lekovima menja normalnu floru debelog creva, što može da dovede do prekomernog rasta *C. difficile*. CDAD se mora uzeti u obzir kod svih pacijenata koji se jave sa dijarejom nakon upotrebe antibiotika. Potrebna je detaljna anamneza pacijenta jer je prijavljeno da se dijareja izazvana *C. difficile* javljala i dva meseca nakon završetka terapije antibioticima. Iz navedenog razloga, treba razmotriti prekid primene terapije klaritromicinom bez obzira na indikaciju. Treba uraditi mikrobiološke analize i započeti odgovarajuću terapiju. Lekove koji inhibiraju peristaltiku treba izbegavati.

Postoje postmarketinški izveštaji o toksičnosti kolhicina pri istovremenoj upotrebi sa klaritromicinom i to posebno kod starijih pacijenata, od kojih se neki odnose na pacijente sa renalnom insuficijencijom. Kod nekih od takvih pacijenata prijavljeni su smrtni slučajevi (videti odeljak 4.5). Istovremena upotreba klaritromicina i kolhicina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Posebna pažnja se savetuje pri istovremenoj upotrebi klaritromicina i triazolobenzodiazepina, kao što su triazolam i midazolam (videti odeljak 4.5).

#### Kardiovaskularni događaji

Prilikom upotrebe makrolida, uključujući i klaritromicin prijavljeni su slučajevi produženja repolarizacije srca i QT intervala, što povećava rizik od srčane aritmije i *torsade de pointes* (videti odeljak 4.8). Iz tog razloga, s obzirom da sledeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsade de pointes*), klaritromicin treba koristiti s oprezom kod:

- pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, teškom srčanom insuficijencijom, poremećajem sprovođenja ili klinički značajnom bradikardijom
  - pacijenata sa poremećajem vrednosti elektrolita kao što je hipomagnezijemija. Klaritromicin ne treba davati pacijentima sa hipokalijemijom (videti odeljak 4.3)
  - pacijenata koji istovremeno uzimaju druge lekove koji mogu produžiti QT interval (videti odeljak 4.5).
- Istovremena primena klaritromicina kod pacijenata koji već koriste astemizol, cisaprid, pimozid i terfenadin je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Klaritromicin se ne sme koristiti kod pacijenata koji imaju kongenitalno ili dokumentovano produženje QT intervala ili ventrikularne aritmije u anamnezi (videti odeljak 4.3).

Epidemiološke studije koje su istraživale rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja zbog upotrebe makrolida, su pokazale različite rezultate. U nekim opservacionim studijama je identifikovan retki kratkoročni rizik od aritmija, infarkta miokarda i kardiovaskularnog mortaliteta koji je u vezi sa terapijom makrolidima, uključujući i klaritromicin. Prilikom propisivanja klaritromicina, treba izbalansirati benefite terapije i uzeti u obzir i ova saznanja.

Pneumonija: Imajući u vidu povećano javljanje rezistencije *Streptococcus pneumoniae* na makrolide važno je da se uradi test osetljivosti kada se klaritromicin propisuje kod vanbolničke pneumonije. Kod bolničke pneumonije, klaritromicin treba koristiti u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibioticima.

Blage do umerene infekcije kože i mekog tkiva: Ove infekcije su često izazvane sa *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, koji mogu biti rezistentni na makrolide. Zato je važno da se sprovede ispitivanje na osetljivost antibiotika. U slučaju gde beta-laktamski antibiotici ne mogu biti korišćeni (na primer alergija), drugi antibiotici, kao što je klindamicin, mogu biti lekovi prvog izbora. Trenutno se smatra da jedino makrolidi mogu imati dejstvo kod nekih infekcija kože i mekih tkiva, kao što su one koje izaziva *Corynebacterium minutissimum* (eritrazma), acne vulgaris i erizipel kao i u situacijama kada se terapija penicilinom ne može koristiti.

U slučaju teških akutnih alergijskih reakcija, kao što su anafilaksa, teške kožne neželjene reakcije (SCAR) (npr. akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza i osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)), terapiju klaritromicinom bi odmah trebalo obustaviti uz odgovarajuće urgentno zbrinjavanje pacijenta.

Klaritromicin treba koristiti sa oprezom kada se primenjuje istovremeno sa lekovima koji indukuju enzime CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini): Istovremena upotreba klaritromicina sa lovastatinom ili simvastatinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Oprez je potreban kada se klaritromicin propisuje i sa ostalim statinima. Zabeleženi su slučajevi rhabdomiolize kod pacijenata koji su uzimali klaritromicin sa drugim statinima. Pacijenti treba da su pod stalnim nadzorom zbog eventualne pojave znakova i simptoma miopatije.

U situacijama kada se istovremena upotreba klaritromicina sa statinima ne može izbeći, preporučuje se da se propisuje najmanja doza statina. Upotreba statina čiji metabolizam ne zavisi od CYP3A4 (na primer fluvastatin) se može razmotriti (videti odeljak 4.5).

Oralni hipoglikemici/Insulin: Istovremena upotreba klaritromicina i oralnih hipoglikemika (kao što je sulfonilurea) i/ili insulina može da dovede do pojave značajne hipoglikemije. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze (videti odeljak 4.5).

Oralni antikoagulansi: Postoji rizik od ozbiljnih krvarenja i značajnog povećanja INR-a (*International Normalized Ratio*) i protrombinskog vremena kada se klaritromicin istovremeno primenjuje sa varfarinom (videti odeljak 4.5). INR i protrombinsko vreme se moraju često kontrolisati sve dok pacijenti istovremeno primaju klaritromicin i antikoagulantnu terapiju.

Upotreba antimikrobne terapije, kao što je klaritromicin, za terapiju infekcija *H. Pylori* može da dovede do razvoja mikroorganizama koji su neosetljivi na lek.

Dugotrajna upotreba, kao i ostalih antibiotika, može da dovede do kolonizacije većeg broja bakterija i gljivica koje nisu osetljive na dejstvo leka. 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.

#### **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 koncentracije cisaprida prijavljene su kod pacijenata koji su primali cisaprid i klaritromicin istovremeno. Ovo može dovesti do produženja QT intervala i srčanih aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i *torsades de pointes*. Slična dejstva su uočena kod pacijenata koji su istovremeno koristili klaritromicin i pimoqid (videti odeljak 4.3).

Zabeleženo je da makrolidi menjaju metabolizam terfenadina što dovodi do povišenih koncentracija terfenadina, koje su ponekad bile udružene sa srčanim aritmijama, kao što su produženje QT intervala, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija i *torsades de pointes* (videti odeljak 4.3). U studiji sa 14 zdravih dobrovoljaca, istovremena primena klaritromicina i terfenadina dovela je od dvostrukog do trostrukog povećanja serumske koncentracije kiselog metabolita terfenadina i do produženja QT intervala što

nije dovelo do primećenih kliničkih dejstava. Slična dejstva su zabeležena sa istovremenom primenom astemizola i drugih makrolida.

#### Ergotamin/dihidroergotamin:

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 ovih lekova 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 upotreba klaritromicina sa lovastatinom ili simvastatinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Ovi statini se ekstenzivno metabolišu putem CYP3A4 enzima, i istovremena upotreba sa klaritromicinom dovodi do porasta koncentracije statina u plazmi, što povećava rizik od nastanka miopatije, uključujući i rbdomiolizu. Prijavljivani su slučajevi rbdomiolize kod pacijenata koji su istovremeno primenjivali klaritromicin i ove statine. Ukoliko je primena klaritromicina neophodna, terapija lovastatinom ili simvastatinom se mora obustaviti tokom lečenja klaritromicinom.

Oprez je potreban kada se klaritromicin propisuje sa statinima. U situacijama kada se istovremena primena klaritromicina i statina ne može izbeći, preporučuje se primena najnižih doza statina. Potrebno je razmotriti upotrebu statina čiji metabolizam ne zavisi od CYP3A enzima (npr. fluvastatin). Pacijenti treba da budu pod stalnim nadzorom zbog eventualne pojave znakova i simptoma miopatije.

### **Efekat drugih lekova na klaritromicin**

Lekovi koji indukuju CYP3A (na primer rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, kantarion) mogu da indukuju metabolizam klaritromicina. Ovo može dovesti do supertapijskih koncentracija klaritromicina, što dovodi do smanjene efikasnosti. Pored toga, može biti potrebno da se prate plazma koncentracije CYP3A induktora, koji se mogu povećati usled inhibicije CYP3A klaritromicinom (videti takođe informacije za primenjeni CYP3A4 inhibitor). Istovremena upotreba rifabutina i klaritromicina dovodi do povećanja koncentracije rifabutina i smanjenja koncentracije 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 koncentracije klaritromicina u plazmi, dok dolazi do povećavanja koncentracije 14-OH-klaritromicina, metabolita koji je takođe mikrobiološki aktivan. Budući da je mikrobiološka aktivnost klaritromicina i 14-OH-klaritromicina različita kod različitih bakterija, željeno terapijsko dejstvo može da bude oslabljeno tokom istovremene primene klaritromicina i induktora enzima.

#### Etravirin

Etravirin smanjuje bioraspoloživost klaritromicina; međutim koncentracija aktivnog metabolita, 14-OH-klaritromicina se povećava. Budući da 14-OH-klaritromicin ima sniženu aktivnost protiv *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC), ukupna aktivnost protiv ovog patogena može da bude izmenjena; stoga treba razmotriti alternativne lekove u lečenju MAC.

#### Flukonazol

Istovremena primena flukonazola 200 mg na dan i klaritromicina 500 mg dva puta na dan kod 21 zdravog dobrovoljca dovela je do povećanja srednje vrednosti minimalne ravnotežne koncentracije ( $C_{min}$ ) za 33% i

površine ispod krive (PIK) za 18%. Na koncentracije aktivnog metabolita 14-OH-klaritromicina u stanju ravnoteže nije značajnije uticala istovremena primena flukonazola. Prilagođavanje doze klaritromicina nije neophodno.

### Ritonavir

Farmakokinetička studija je pokazala da je istovremena upotreba 200 mg ritonavira na svakih 8 sati i 500 mg klaritromicina na svakih 12 sati dovela do značajne inhibicije metabolizma klaritromicina. Maksimalna koncentracija klaritromicina je povećana za 31%, minimalna koncentracija je povećana za 182%, a PIK se povećala za 77% pri istovremenoj upotrebi ritonavira. Zabeležena je kompletna inhibicija formiranja 14-OH-klaritromicina. Obzirom na široki terapijski opseg klaritromicina, smanjenje doze neće biti neophodno kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, treba razmotriti sledeća prilagođavanja doza: Kod pacijenata sa  $CL_{CR}$  30 do 60 mL/min dozu klaritromicina treba smanjiti za 50%. Kod pacijenata sa  $CL_{CR} < 30$  mL/min dozu klaritromicina treba smanjiti za 75%. Doze klaritromicina veće od 1 g/dan ne treba davati istovremeno sa ritonavikom.

Slično podešavanje doze treba razmotriti kod pacijenata sa smanjenom renalnom funkcijom kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač sa drugim inhibitorima HIV proteaze uključujući atazanavir i sakvinavir (videti niže naveden odeljak dObostrane Interakcije lekova).

## **Efekat klaritromicina na druge lekove**

### Interakcije zasnovane na CYP3A

Istovremena upotreba klaritromicina, za koga se zna da inhibira CYP3A, i lekova čiji se metabolizam primarno odvija preko CYP3A može da bude povezana sa povećanjem koncentracije leka i to može da dovede do produženja terapijskog efekta i do ispoljavanja neželjenih dejstava istovremeno primenjenog leka. Primena klaritromicina je kontraindikovana kod pacijenata koji uzimaju supstrate CYP3A astemizol, cisparid, domperidon, pimoizid i terfenadin, zbog 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 se uglavnom metabolišu preko CYP3A4 (npr. lovastatin i simvastatin), kolhicinom, tikagrelorom i ranolazinom (videti odeljak 4.3).

Klaritromicin treba oprezno koristiti ako se uzima 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 (ova lista nije konačna) alprazolam, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, dizopiramid, ibrutinib, metilprednizolon, midazolam (intravenski), omeprazol, oralne antikoagulanse (npr. varfarin), atipične antipsihotike (npr. kvetiapin), hinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam i vinblastin.

Lekovi koji intereaguju putem sličnih mehanizama na ostalim izoenzimima sa citohromomom P450 uključuju fenitoin, teofilin i valproat.

### Antiaritmici

Bilo je postmarketinških izveštaja o nastanku *torsades de pointes* tokom istovremene upotrebe klaritromicina i hinidina ili dizopiramida. Elektrokardiogramе treba pratiti radi pojave produženja QTc tokom istovremene primene klaritromicina sa ovim lekovima. Serumske koncentracije hinidina i dizopiramida treba pratiti tokom terapije klaritromicinom.

U postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi hipoglikemije tokom istovremene primene klaritromicina i dizopiramida. Stoga je potrebno praćenje koncentracije glukoze u krvi, tokom istovremene primene klaritromicina i dizopiramida.

### Oralni hipoglikemici/Insulin

Ukoliko se određeni hipoglikemici, kao što su nateglinid i repaglinid upotrebljavaju istovremeno sa klaritromicinom, može doći do hipoglikemije zbog inhibicije CYP3A enzima od strane klaritromicina. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi.

### Omeprazol

Klaritromicin (500 mg na svakih 8 sati) je primenjivan u kombinaciji sa omeprazolom (40 mg dnevno) kod zdravih odraslih ispitanika. Ravnotežna koncentracija omeprazola u plazmi je povećana ( $C_{max}$ ,  $PIK_{0-24}$  i poluvreme eliminacije su povećani za, redom, 30%, 89% i 34%), tokom istovremene primene klaritromicina. Srednja vrednost pH vrednosti 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, barem delom, metaboliše putem CYP3A, i CYP3A može biti inhibiran pri istovremenoj upotrebi klaritromicina. Istovremena upotreba klaritromicina sa sildenafilom, tadalafilom ili vardenafilom može da dovede do povećane izloženosti inhibitorima fosfodiesteraze. Redukcija doze sildenafil, tadalafila i vardenafila se može razmotriti kada se navedeni lekovi primenjuju istovremeno sa klaritromicinom.

### Teofilin, karbamazepin

Rezultati kliničkih studija ukazuju da postoji blagi, ali statistički značajan ( $p \leq 0,05$ ) porast koncentracije teofilina i karbamazepina u krvotoku kada se istovremeno koriste sa klaritromicinom. Možda će biti potrebno da se razmotri smanjenje doze.

### Tolterodin

Primarni put metabolizma tolterodina se odvija preko 2D6 izoforma citohroma P450 (CYP2D6). Međutim, kod podgrupe populacije kojoj nedostaje CYP2D6, utvrđeno je da se metabolizam odvija putem CYP3A. Kod ove podgrupe populacije, inhibicija CYP3A dovodi do značajno većih serumskih koncentracija tolterodina. Smanjenje doze tolterodina može biti neophodno u prisustvu inhibitora CYP3A, kao što je klaritromicin kod populacije koji su slabi metabolizeri CYP2D6.

### Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Kada se istovremeno primenjuje midazolam sa klaritromicinom (500 mg dva puta dnevno),  $PIK$  midazolama se povećava za 2,7 puta nakon intravenske primene midazolama i 7 puta nakon oralne primene. Istovremenu oralnu primenu midazolama i klaritromicina treba izbegavati. Ako se istovremeno primenjuju midazolam intravenski i klaritromicin, pacijenta treba pažljivo pratiti kako bi se omogućilo prilagođavanje doze. Isti oprez je potrebno primeniti kod drugih benzodiazepina koji se metabolišu putem CYP3A, 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 efektima na centralni nervni sistem (CNS) (npr., somnolencija i konfuzija) pri istovremenoj upotrebi klaritromicina i triazolama. Predlaže se da se pacijenti prate radi povećanih farmakoloških efekata na CNS.

## **Interakcije sa drugim lekovima**

### Kolhicin

Kolhicin je supstrat i za CYP3A i za efluksni transporter, P-glikoprotein (Pgp). Poznato je da klaritromicin i drugi makrolidi inhibiraju CYP3A i Pgp. Kada se klaritromicin i kolhicin primenjuju zajedno, inhibicija Pgp i/ili CYP3A klaritromicinom može da dovede do povećane izloženosti kolhicinu. Pacijente treba pratiti kako bi se otkrili klinički znaci toksičnosti kolhicina (videti odeljak 4.3 i 4.4).

### Digoksin

Smatra se da je digoksin supstrat za efluksni transporter, P-glikoprotein (Pgp). Poznato je da klaritromicin inhibira Pgp. Kada se klaritromicin i digoksin primenjuju zajedno, inhibicija Pgp klaritromicinom može da dovede do povećane izloženosti digoksinu. Povećane serumske koncentracije digoksina kod pacijenata koji



istovremeno dobijaju klaritromicin i digoksin su takođe zabeležene tokom postmarketinškog praćenja. Kod nekih pacijenata su se ispoljili znaci koji su konzistentni sa toksičnim dejstvima digoksina, uključujući i potencijalno fatalne aritmije. Serumske koncentracije digoksina treba pažljivo pratiti dok pacijenti istovremeno dobijaju digoksin i klaritromicin.

#### Zidovudin

Istovremena oralna primena tableta klaritromicina i zidovudina kod odraslih pacijenata sa HIV infekcijom može da dovede do smanjenih koncentracija zidovudina u stanju ravnoteže. Obzirom da klaritromicin utiče na resorpciju istovremeno primenjenog oralnog zidovudina, ova interakcija se u velikoj meri može izbeći ukoliko se klaritromicin i zidovudin primenjuju u razmaku od 4 sata. Kako izgleda, ove interakcije se ne javljaju kod pedijatrijskih pacijenata sa HIV infekcijom koji uzimaju suspenziju klaritromicina sa zidovudinom ili dideoksinozinom. Ova interakcija nije verovatna ukoliko se klaritromicin daje 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 (na primer fenitoin i valproat). Preporučuje se da se serumske koncentracije tih lekova određuju kada se primenjuju istovremeno sa klaritromicinom. Zabeležene su povišene serumske koncentracije.

Obostrane međusobne interakcije lekova

#### Atazanavir

I klaritromicin i atazanavir su supstrati i inhibitori CYP3A i postoji dokaz obostranoj međusobnoj interakciji lekova. Istovremena primena klaritromicina (500 mg dva puta na dan) sa atazanavirom (400 mg jednom na dan) dovela je do dvostrukog povećanja izloženosti klaritromicinu i 70%-tnog smanjenja izloženosti 14-OH-klaritromicinu, uz povećanje PIK atazanavira za 28%. Zbog velike terapijske širine klaritromicina, smanjenje doze nije potrebno kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata sa umereno oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 30 do 60 mL/min), dozu klaritromicina treba smanjiti za 50%. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min, dozu klaritromicina treba smanjiti za 75% uz korišćenje odgovarajuće formulacije klaritromicina. Doze klaritromicina veće od 1000 mg na dan ne smeju se primenjivati zajedno sa inhibitorima proteaze.

#### Blokatori kalcijumskih kanala

Savetuje se oprez prilikom istovremene primene klaritromicina i blokatora kalcijumskih kanala koji se metabolišu putem CYP3A4 enzima (npr. verapamil, amlodipin, diltiazem), zbog rizika od nastanka hipotenzije. Plazma koncentracije kako klaritromicina tako i blokatora kalcijumskih kanala mogu biti povišene zbog interakcije. Hipotenzija, bradiaritmija i laktatna acidoza su zabeležene kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji klaritromicinom i verapamilom.

#### Itrakonazol

Klaritromicin i itrakonazol su supstrati i inhibitori za CYP3A, što dovodi do obostrane međusobne interakcije lekova. Klaritromicin može da poveća plazma koncentracije itrakonazola, dok itrakonazol može da poveća plazma koncentracije klaritromicina. Pacijenti koji primenjuju itrakonazol i klaritromicin moraju da budu pažljivo praćeni zbog pojave znakova i simptoma povećanog ili produženog farmakološkog efekta.

#### Sakvinavir

Klaritromicin i sakvinavir su supstrati i inhibitori CYP3A, i postoje dokazi o interakciji među lekovima u oba smera. Istovremena primena klaritromicina (500 mg dva puta na dan) i sakvinavira (meke želatinske kapsule, 1200 mg tri puta na dan) kod 12 zdravih dobrovoljaca dovela je do 177% veće biorasploživosti (PIK) u stanju ravnoteže i 187% veće vrednosti maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) sakvinavira, nego kad se sakvinavir primenjuje sam. Vrednosti PIK i  $C_{max}$  klaritromicina bile su oko 40% veće nego kad se klaritromicin primenjuje sam. Nije potrebno prilagođavanje doze kad se ta dva leka primenjuju istovremeno tokom ograničenog vremenskog perioda u ispitivanim dozama/formulacijama.

Opservacije iz studija interakcije lekova u kojima su korišćene meke želatinske kapsule ne moraju biti reprezentativne za dejstva koja su zabeležena sa tvrdim želatinskim kapsulama sakvinavira. Opservacije iz studija interakcije lekova sprovedenih sa sakvinavirom kao jedinim lekom, ne moraju biti reprezentativne za dejstva koja se vidaju kod terapije sakvinavirom i ritonavirovom. Kada se sakvinavir daje istovremeno sa ritonavirovom, treba razmotriti moguća dejstva ritonavira 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 u trudnoći 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, primena leka tokom trudnoće se ne savetuje, bez pažljivog razmatranja koristi i rizika (videti odeljak 5.3).

##### Dojenje

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

##### Plodnost

Studijama fertiliteta kod pacova nisu dokazani nikakvi štetni efekti (videti odeljak 5.3).

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Ne postoje informacije o efektu klaritromicina na vožnju ili na upravljanje mašinama. Mogu da nastanu vrtoglavica, vertigo, konfuzija i dezorijentacija, koji mogu da nastanu tokom primene leka, što treba uzeti u obzir pre nego što pacijenti krenu da voze ili da upravljaju mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### **a. Pregled bezbednosnog profila**

Najčešće neželjene reakcije koje su vezane za terapiju lekom klaritromicin za odraslu i pedijatrijsku populaciju su abdominalni bol, dijareja, mučnina, povraćanje i promena ukusa. Ove neželjene reakcije su obično blagog intenziteta i u skladu su sa bezbednosnim profilom makrolidnih antibiotika (videti odeljak 4.8 b).

Nije bilo značajnije razlike u incidenci gastrointestinalnih neželjenih efekata tokom kliničkih studija sa populacijom pacijenata sa ili bez postojeće mikobakterijske infekcije.

##### **b. Tabelarni pregled neželjenih reakcija**

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

Reakcije za koje se smatralo da potencijalno mogu da budu u vezi sa primenom klaritromicina su prikazane po klasama sistema organa i učestalosti upotrebom sledećih kategorija: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i nije poznato (neželjene reakcije zabeležene tokom postmarketinškog iskustva; učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane od ozbiljnih ka manje ozbiljnim, ukoliko je ozbiljnost mogla da se proceni.

Sistem organa	Veoma često	Često	Povremeno	Nije poznato*
---------------	-------------	-------	-----------	---------------

Infekcije i infestacije			Celulitis <sup>1</sup> , kandidijaza, gastroenteritis <sup>2</sup> , infekcija <sup>3</sup> , vaginalna infekcija	Pseudomembranozni kolitis, erizipel
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Leukopenija, neutropenija <sup>4</sup> , trombocitemija <sup>3</sup> , eozinofilija <sup>4</sup>	Agranulocitoza, trombocitopenija
Imunski poremećaji <sup>5</sup>			Anafilaktoidna reakcija <sup>1</sup> , preosetljivost	Anafilaktička reakcija, angioedem
Poremećaji metabolizma i ishrane			Anoreksija, smanjenje apetita	
Psijhijatrijski poremećaji		Insomnija	Uznemirenost, Nervoja <sup>3</sup> ,	Psihotični poremećaj, stanje konfuzije, depersonalizacija, depresija, dezorijentacija, halucinacija, abnormalni snovi
Poremećaji nervnog sistema		Disgeuzija, glavobolja,	Gubitak svesti <sup>1</sup> , diskinezija <sup>1</sup> , vrtoglavica, somnolencija <sup>6</sup> , tremor	Konvulzija, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezija
Poremećaji uha i centra za ravnotežu			Vertigo, poremećaj sluha, tinitus	Gluvoća
Kardiološki poremećaji			Srčani zastoj <sup>1</sup> , atrijalna fibrilacija <sup>1</sup> , produženje QT intervala na EKG-u <sup>7</sup> , ekstrasistole <sup>1</sup> , palpitacije	<i>Torsades de pointes</i> <sup>7</sup> , ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija <sup>7</sup>
Vaskularni poremećaji		Vazodilatacija <sup>1</sup>		Hemoragija <sup>8</sup>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Astma <sup>1</sup> , epistaksa <sup>2</sup> , plućna embolija <sup>1</sup>	
Gastrointestinalni poremećaji		Dijareja <sup>9</sup> , povraćanje, dispepsija, mučnina, abdominalni bol	Ezofagitis <sup>1</sup> , gastroezofagealna refluks bolest <sup>2</sup> , gastritis, proktalgija <sup>2</sup> , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija <sup>4</sup> , konstipacija, suva usta, eruktacija, flatulencija	Akutni pankreatitis, promena boje jezika, promena boja zuba

Hepatobilijarni poremećaji		Poremećaj testova funkcije jetre	Holestaza <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti gama glutamiltransferaze <sup>4</sup>	Insuficijencija jetre <sup>10</sup> , hepatocelularna žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, hiperhidroza	Bulozni dermatitis <sup>1</sup> , pruritus, urtikarija, makulopapulani osip <sup>3</sup>	Teške <i>kožne neželjene reakcije</i> (akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP)) <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> <sup>5</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>5</sup> , osip uzrokovan lekom uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS), akne,
Poremećaji muskulo-koštanog sistema i vezivnog			Spazmi mišića <sup>3</sup> , muskuloskeletna ukočenost <sup>1</sup> , mijalgija <sup>2</sup>	Rabdomioliza <sup>2,11**</sup> , miopatija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Povećanje vrednosti kreatinina <sup>1</sup> i uree <sup>1</sup> u krvi	Insuficijencija bubrega, intersticijalni nefritis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Flebitis na mestu primene injekcije <sup>1</sup>	Bol na mestu primene <sup>1</sup> , zapaljenje na mestu primene <sup>1</sup>	Slabost <sup>4</sup> , pireksija <sup>3</sup> , astenija, bol u grudima <sup>4</sup> , drhtavica <sup>4</sup> , zamor <sup>4</sup>	
Ispitivanja			Poremećaj odnosa albumina i globulina <sup>1</sup> , povećane vrednosti alkalne fostataze <sup>4</sup> , povećane vrednosti laktatne dehidrogenaze <sup>4</sup> .	INR povećan <sup>8</sup> , produženo protrombinsko vreme <sup>8</sup> , poremećaj boje urina

1 – prijavljene samo kod praškak za koncentrat za rastvor za injekciju

2 – prijavljene samo kod tableta sa produženim oslobađanjem

3 – prijavljene samo kod granula za oralnu suspenziju

4 – prijavljene samo kod tableta sa trenutnim oslobađanjem

5,7,9,10– pogledati deo a.

6,8,11– 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 izloženošću leku. Ustanovljeno je da je izloženost pacijenata klaritromicinu veća od 1 milijardu pacijent -dana.

\*\* Kod nekih slučajeva rabdomiolize, klaritromicin je primenjivan zajedno sa drugim lekovima čija je primena povezana sa rabdomiolizom (kao što su statini, fibrati, kolhicin ili alopurinol).

### **c. Opis odabranih neželjenih reakcija**

Flebitis na mestu primene injekcije, bol na mestu primene, bol na mestu uboda u venu, inflamacija na mestu primene su neželjene reakcije specifične za intravensku formulaciju klaritromicina.

U nekim slučajevima rabdomiolize, 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 je dolazilo do dejstava na centralni nervni sistem (CNS), kao što su somnolencija i konfuzija. Prilikom terapije klaritromicinom, potrebno je pratiti pacijenta, kako bi se ustanovila eventualna pojava pojačanog farmakološkog uticaja na CNS (videti odeljak 4.5).

Bilo je retkih izveštaja o prisustvu tableta sa produženim oslobađanjem klaritromicina 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 ne pokazuju znake poboljšanja, budu prebačeni na drugu formulaciju leka klaritromicin (na primer suspenzija) ili na drugi antibiotik.

Posebna populacija: Neželjene reakcije kod imunokompromitovanih pacijenata (videti deo e.)

### **d. Pedijatrijska populacija**

Kliničke studije su bile sprovedene koristeći pedijatrijsku suspenziju klaritromicina kod dece uzrasta od 6 meseci do 12 godina. Stoga, deca mlađa od 12 godina starosti treba da koriste klaritromicin u obliku granula za oralnu suspenziju. Nema dovoljno podataka koji bi opravdali korišćenje intravenske formulacije kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Očekuje se da učestalost, vrsta i težina neželjenih dejstava kod dece budu isti kao i kod odraslih pacijenata.

### **e. Ostale specijalne populacije**

#### *Imunokompromitovani pacijenti*

Kod pacijenata sa AIDS-om i drugih imunokompromitovanih pacijenata koji se leče većim dozama klaritromicina tokom dužeg vremenskog perioda radi terapije mikobakterijskih infekcija, često je teško napraviti razliku između neželjenih događaja koji bi mogli eventualno da budu u vezi sa primenom klaritromicina i simptoma bolesti izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili nekom istovremeno prisutnom bolešću.

Kod odraslih pacijenata su najčešće beležene neželjene reakcije među pacijentima koji su lečeni ukupnim dnevnim dozama od 1000 mg i 2000 mg bile: mučnina, povraćanje, promena ukusa, bol u abdomenu, dijareja, osip, flatulencija, glavobolja, konstipacija, poremećaj sluha, povećanje koncentracije ALT i AST. Dodatni događaji manje učestalosti obuhvataju dispneju, insomniju i suva usta. Incidence ovih događaja su bile slične kod pacijenata lečenih dozama od 1000 mg i 2000 mg, ali su generalno bile 3 do 4 puta češće kod onih pacijenata koji su dobijali ukupne dnevne doze klaritromicina od 4000 mg.

Kod imunokompromitovanih pacijenata, ispitivanje laboratorijskih vrednosti izvršeno je analizom vrednosti koje nisu bile u opsegu značajno poremećenih vrednosti (tj. ekstremno visoke ili niske vrednosti) za određenu analizu. Na osnovu ovih kriterijuma, oko 2% do 3% onih pacijenata koji su dobijali 1000 mg ili 2000 mg klaritromicina dnevno, imali su ozbiljno povećane koncentracije ALT i AST i izrazito mali broj belih krvnih zrnaca i trombocita. Manji broj pacijenata iz grupa koje su dobijale ove dve doze, takođe, je imalo povišenu koncentraciju uree u krvi. Neznatno veće incidence abnormalnih vrednosti svih parametara zabeležene su kod pacijenata koji su dobijali 4000 mg na dan, osim broja belih krvnih zrnaca.

## 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### 4.9. Predoziranje

Izveštaji ukazuju na to da se mogu očekivati gastrointestinalne tegobe nakon ingestije velike količine klaritromicina. Kod jednog pacijenta sa bipolarnim poremećajem u anamnezi, ingestija 8 g klaritromicina imala je za posledicu promenu mentalnog statusa, paranoidno ponašanje, hipokalemiju i hipoksemiju.

Neželjena dejstva koja se javljaju prilikom predoziranja potrebno je lečiti brзом eliminacijom neresorbovanog leka i suportivnim merama. Kao i kod drugih makrolida, ne može se očekivati da hemodijaliza ili peritonealna dijaliza imaju efekta na serumske koncentracije klaritromicina.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antibakterijski lekovi za sistemsку primenu; makrolidi

**ATC šifra:** J01FA09

#### Mehanizam dejstva:

Klaritromicin je antibiotik koji pripada grupi makrolidnih antibiotika. On ispoljava svoje antibakterijsko delovanje selektivnim vezivanjem za 50s ribozomalnu subjedinicu osetljive bakterije i na taj način sprečava translokaciju aktiviranih aminokiselina. Klaritromicin inhibira intracelularnu sintezu proteina osetljivih bakterija.

Antimikrobnu aktivnost pokazuje i 14-hidroksi metabolit klaritromicina. Metabolit je manje aktivan od samog klaritromicina prema većini mikroorganizama, uključujući *Mycobacterium spp.* Izuzetak je *Haemophilus influenzae*, gde je metabolit 2 puta efikasniji od samog klaritromicina.

Klaritromicin je obično efikasan protiv sledećih mikroorganizama u *in vitro* uslovima:

Gram-pozitivne bakterije: *Staphylococcus aureus* (osetljive na meticilin); *Streptococcus pyogenes* (Grupa A beta hemolitičnih streptokoki); 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*.

Drugi organizmi: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium chelonae*; *Mycobacterium fortuitum*; *Mycobacterium intracellulare*.

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

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

### Granične vrednosti

EUCAST (*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*) je utvrdio sledeće granične vrednosti.

Granične vrednosti (minimalna inhibitorna koncentracija, mg/L)		
Mikroorganizam	Osetljivost ( $\leq$ )	Rezistencija ( $>$ )
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, Ci G</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
Streptokoki (viridans grupa)	IE	IE
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L <sup>1</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/L <sup>1</sup>	0,5 mg/L

<sup>1</sup> Granične vrednosti su bazirane na epidemiološkim vrednostima (ECOFF), koje se razlikuju za izolate divljeg tipa od onih sa smanjenom osetljivošću

“IE“ (*insufficient evidence*) označava nedostatak dokaza da sojevi dobro odgovaraju na terapiju lekom

### 5.2. Farmakokinetički podaci

*H. pylori* je udružen sa poremećajem lučenja želudačne kiseline uključujući čir na želucu i dvanaestopalačnom crevu (oko 95% odnosno 80% ovih pacijenata inficirano je ovom bakterijom). *H. pylori* predstavlja, takođe, jedan od glavnih faktora za razvoj gastritisa i ponovnu pojavu ulkusa kod ovih pacijenata.

Klaritromicin je korišćen kod malog broja pacijenata u okviru drugačijih terapijskih režima od onih već opisanih. Moguće kinetičke interakcije za ove terapijske režime nisu u potpunosti ispitane. Ovi terapijski koncepti uključuju:

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

Kliničke studije su pokazale da eradikacija *H. pylori* sprečava ponovnu pojavu ulkusa.

Klaritromicin se brzo i dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primene tableta klaritromicina. Mikrobiološki aktivan metabolit 14-hidroksi klaritromicin nastaje pri metabolizmu prvog prolaza. Klaritromicin se može primenjivati bez obzira na obroke, budući da hrana ne utiče na stepen bioraspoloživosti tableta klaritromicina. Hrana u manjoj meri usporava početak resorpcije klaritromicina i stvaranje 14-hidroksimetabolita. Farmakokinetika klaritromicina nije linearna; međutim stanje ravnoteže se dostiže tokom 2 dana primene. Kod primene 250 mg dva puta na dan 15-20% nepromenjenog leka izlučuje se urinom. Kod svakodnevne primene 500 mg dva puta na dan izlučivanje urinom je veće (približno 36%). Metabolit 14-hidroksi klaritromicin je glavni metabolit u urinu i iznosi oko 10-15% od primenjene doze. Veći deo ostatka doze eliminiše se putem fecesa, prvenstveno putem žuči. Oko 5-10% nepromenjenog leka se može naći u fecesu.

Ukoliko se tri puta dnevno primenjuje 500 mg klaritromicina, koncentracije klaritromicina u plazmi su veće nego kada se lek primenjuje u dozi od 500 mg dva puta na dan.

Klaritromicin postiže koncentracije u tkivu nekoliko puta veće od koncentracije leka u cirkulaciji. Povećane koncentracije leka su pronađene u tonzilarnom i plućnom tkivu. Vezivanje klaritromicina za proteine plazme je oko 80% pri terapijskim dozama.

Klaritromicin takođe prodire u sluznicu želuca. Koncentracija klaritromicina u želudačnoj sluznici i tkivu je veća ukoliko se klaritromicin primenjuje istovremeno sa omeprozolom, nego kada se primenjuje sam klaritromicin.

### 5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U akutnim studijama na miševima i pacovima, srednja vrednost letalne doze veća je od najviše moguće doze koja se daje u terapiji (5 g/kg).

Fertilitet, reprodukcija i teratogenost

U studijama na pacovima kod kojih su primenjivane oralne doze do 500 mg/kg/dan (najveća doza povezana sa otvorenim renalnom toksičnošću) nisu dokazana neželjena dejstva, povezana sa klaritromicinom, na plodnost kod mužjaka. Ova doza odgovara ekvivalentnoj dozi za ljude (HED), od približno 5 puta maksimalne doze kod ljudi (MRHD), na osnovu parametra  $\text{mg/m}^2$ , za osobe koje imaju 60 kg. Studije fertiliteta i reprodukcije na ženkama pacova pokazale su da dnevna doza od 150 mg/kg/dan (najveća testirana doza) nije prouzrokovala neželjena dejstva na estrusni ciklus, fertilitet, porođaj, broj i preživljavanje potomaka. Studije oralne teratogenosti na pacovima (*Wistar* i *Sprague-Dawley*), zečevima (beli novozelandski zečevi) i cinomolgus majmunima nisu dokazale teratogenost klaritromicina pri najvećim dozama do 1,5; 2,4; i 1,5 puta većim od MRHD na osnovu  $\text{mg/m}^2$  za date vrste. Međutim, slična studija sprovedena na *Sprague-Dawley* pacovima ukazala je na nisku incidencu (6%) kardiovaskularnih poremećaja za koje se smatra da su posledica spontane ekspresije genetskih promena. Dve studije sprovedene na miševima su otkrile varijabilnu incidencu (3-30%) rasepa nepca pri dozi približno 5 puta većoj od MRHD, na osnovu parametra  $\text{mg/m}^2$  za osobe koje imaju 60 kg. Pobačaj je uočen kod majmuna ali samo pri dozama koje su očigledno bile toksične za majku.

Efekte u prekliničkim ispitivanjima su uočeni samo pri izlaganju za koje se smatra da je dovoljno veće od maksimalnog izlaganja kod ljudi, ukazujući na mali klinički značaj.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Pomoćne supstance u jezgru tablete:*

skrob, kukuruzni  
celuloza, mikrokristalna (Avicel PH-101)  
celuloza, mikrokristalna (Avicel PH-102)  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
skrob, preželatinizovan  
polakrilin-kalijum  
talk  
magnezijum-stearat

*Pomoćne supstance u film omotaču tablete:*

hipromeloza (6cps)  
talk  
titan-dioksid (E171)  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)  
propilenglikol



## **6.2. Inkompatibilnost**

Inkompatibilije nisu poznate.

## **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje: Blister (PVC/PVDC/Al) sa 7 film tableta.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 2 blistera (ukupno 14 film tableta) od po 7 film tableta i Uputstvom za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:515-01-04215-19-001

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

Datum prve dozvole: 10.06.2009.

Datum poslednje obnove dozvole:10.12.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2020.