

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Fromilid uno 500 mg tableta sa modifikovanim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 500 mg klaritromicina.

Pomoćne supstance:

- laktoza: 213,75 mg po tableti
- natrij: 12,85 mg po tableti

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Tablete sa modifikovanim oslobađanjem su žute, ovalne, izbočene, filmom obložene, s utisnutim znakom U na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Fromilid uno je indiciran za liječenje odraslih i djece starije od 12 godina za liječenje sljedećih infekcija uzrokovanih osjetljivim organizmima (vidjeti dio 5.1).

- infekcije donjih dišnih puteva npr. akutni i hronični bronhitis i upala pluća (vidjeti poglavlja 4.4))
- infekcije gornjih dišnih puteva npr. sinuitis i faringitis,
- infekcije kože i potkožnog tkiva blage do umjerene ozbiljnosti, za npr. folikulitis, celulitis i erizipel (vidjeti poglavlja 4.4).

Prilikom propisivanja lijeka, u obzir treba uzeti službene smjernice za antimikrobno liječenje.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli: Doziranje je 1 tableta od 500 mg svakih 24 sata koju treba uzeti sa hranom.

Kod težih infekcija daju se 2 tablete od 500 mg svaka 24 sata.

Doza se mora uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Tablete se moraju progutati cijele.

Liječenje obično traje od 6 do 14 dana.

**Djeca starija od 12 godina:** isto kao za odrasle

**Djeca mlađa od 12 godina:** Primjena Fromilid uno nije ispitivana kod djece mlađe od 12 godina.

Provedena su klinička ispitivanja s pedijatrijskom suspenzijom klaritromicina u djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. U djece mlađe od 12 godina ne preporučuje se primjena Fromilid uno 500 mg tableta sa modifikovanim oslobađanjem. Stoga u djece mlađe od 12 godina treba primjenjivati pedijatrijsku suspenziju klaritromicina.

**Bolesnici s oštećenjem bubrega:** U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), uobičajena preporučena doza je 250 mg jednom dnevno. Budući da se tableta s prilagođenim oslobađanjem ne može podijeliti, umjesto nje treba koristiti tablete s trenutnim oslobađanjem. Kod težih infekcija preporučena doza je jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem od 500 mg jednom dnevno.

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30 do 60

ml/min).

Uobičajeno trajanje liječenja je 6 do 14 dana. Liječenje se ne smije nastaviti dulje od 14 dana kod ovih pacijenata.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Pretjerana osjetljivosti (hipersenzitivnost) na makrolidne antibiotike ili na bilo koje od njihovih pomoćnih supstanci nevedenih u tački 6.1.

Istovremena primjena klaritromicina i bilo kojeg od sljedećih lijekova kontraindicirana je: astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid, terfenadin; budući da može uzrokovati produženje QT intervala i srčane aritmije, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes (pogledajte odjeljak 4.4 i 4.5).

Istovremena primjena klaritromicina i ergot alkaloids (ergotamina ili dihidroergotamina) kontraindicirana je, budući da može uzrokovati toksičnost ergot alkaloidna (pogledajte odjeljak 4.5).

Istovremena primjena sa tikagrelorom, ivabradinom ili ranolazinom je kontraindicirana.

Istovremena primjena klaritromicina i oralnog midazamola je kontraindicirana (pogledajte odjeljak 4.5).

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

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

Klaritromicin se ne smije davati bolesnicima s anamnezom produženja QT intervala ili ventrikularnih srčanih aritmija, uključujući torsades de pointes (pogledajte odjeljak 4.4 i 4.5).

Klaritromicin se ne smije primjenjivati istovremeno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statini), koji se opsežno metabolizira sa CYP3A4 (lovastatinom ili simvastatinom), zbog rizika od nastanka miopatije, uključujući rabdomiolizu. (pogledajte odjeljak 4.4 i 4.5).

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

Kao i kod drugih jakih CYP3A4 inhibitora, klaritromicin se ne smije koristiti u bolesnika koji su uzimali kolhicin (pogledajte odjeljak 4.4 i 4.5).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ljekar ne smije propisati klaritromicin trudnicama prije no što pažljivo odvaži dobrobit i rizik, posebno tokom prva tri mjeseca trudnoće (pogledajte odjeljak 4.6).

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

Klaritromicin se uglavnom izlučuje putem jetre. Stoga antibiotike treba oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Oprez je također potreban pri primjeni klaritromicina u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (pogledajte odjeljak 4.2).

Uz primjenu klaritromicina zabilježeni su slučajevi disfunkcije jetre, uključujući povećanje vrijednosti jetrenih enzima te hepatocelularni i/ili kolestatski hepatitis, sa ili bez žutice. Ova disfunkcija jetre može biti teška, a obično je reverzibilna. Zabilježeni su slučajevi fatalnog zatajenja jetre (pogledajte odjeljak 4.8). Neki su bolesnici možda imali već postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. Bolesnici trebaju prekinuti liječenje i obratiti se svom ljekaru ukoliko se pojave znakovi i simptomi bolesti jetre, kao što su anoreksija, žutica, tamna mokraća, svrbež ili osjetljivost abdomena.

Pseudomembranozni kolitis zabilježen je uz gotovo sve antibiotike, uključujući makrolide te može biti u

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**30.12.2024.**

rasponu od blagog do po život opasnog.

Proljevanje uzrokovano *Clostridium difficile* zabilježen je uz primjenu gotovo svih antibiotika uključujući klaritromicin te može biti u rasponu od blagog proljeva do fatalnog kolitisa. Liječenje antibioticima mijenja normalnu crijevnju floru, što može dovesti do prekomjernog rasta *C. difficile*. Mogućnost nastanka proljeva uzrokovanog s *Clostridium difficile* treba uzeti u obzir u svih bolesnika u kojih se pojavi proljev nakon primjene antibiotika. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu jer je zabilježeno pojavljivanje proljeva uzrokovanog s *Clostridium difficile* i dva mjeseca nakon primjene antibiotika. Stoga bi se prekid terapije trebao razmotriti bez obzira na indikaciju. Potrebno je provesti mikrobiološko testiranje te započeti odgovarajuće liječenje. Potrebno je izbjegavati lijekove koji inhibiraju peristaltiku.

Kod istovremene primjene klaritromicina i kolhicina zabilježena su postmarketinška izvješća o toksičnosti kolhicina, osobito u starijih osoba, od kojih su se neka javila u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega. Nekolicina smrtnih slučajeva zabilježena je u takvih bolesnika (pogledajte odjeljak 4.5). Istovremena primjena klaritromicina i kolhicina je kontraindicirana (pogledajte odjeljak 4.3).

Savjetuje se oprez kod istovremene primjene klaritromicina i triazolobenzodiazepina, kao što su triazolam i midazolam (pogledajte odjeljak 4.5).

Savjetuje se oprez pri istovremenoj primjeni klaritromicina s drugim ototoksičnim lijekovima, posebno kod aminoglikozida. Potrebno je provoditi praćenje vestibularne i slušne funkcije tokom i nakon tretmana.

#### Kardiovaskularni događaji

Produžena srčana repolarizacija i QT interval, što se odražava na repolarizaciju srca povećavaju rizik od razvoja srčane aritmije i torsades de pointes, primjećena je u pacijenata liječenih sa makrolidima uključujući i klaritromicin (vidjeti poglavlje 4.8.). Zbog povećanog rizika produljenog QT intervala i ventrikularne aritmije (uključujući torsades de pointes), primjena klaritromicina je kontraindicirana: u bolesnika koji uzimaju bilo koji od sljedećih lijekova: astemizol, cisaprid, domperidon, pimoizid i terfenadin; u bolesnika koji imaju hipokalemiju te u bolesnika s produljenjem QT intervala ili ventrikularnom srčanom aritmijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3.).

Nadalje, klaritromicin treba koristiti s oprezom u sljedećih bolesnika:

- Bolesnici s bolestima koronarnih arterija, teškom srčanom insuficijencijom, poremećajima provodljivosti ili klinički značajnom bradikardijom.
- Bolesnici koji se istovremno primjenjuju druge lijekove koji uzrokuju produljenje QT intervala osim onih koji su kontraindicirani .

Epidemiološke studije u kojima se istraživao rizik od negativnih kardiovaskularnih ishoda sa makrolidima imale su varijabilne rezultate. Neke studije su pokazale, rijetko, kratkotrajni rizik od aritmije, infarkta

miokarda i kardiovaskularne smrtnosti koja je povezana sa makrolidima, uključujući klaritromicin. Kada se propisuje tretman sa klaritromicinom trebaju se razmotriti ova saznanja.

#### Pneumonija:

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

#### Blage do umjerene infekcije kože i mekih tkiva:

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

U slučaju teških akutnih reakcija preosjetljivosti, poput anafilaksije, teških kožnih štetnih reakcije (SCAR) (npr. akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, osip od lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)), terapiju klaritromicinom treba odmah prekinuti i hitno započeti odgovarajuće liječenje.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**30.12.2024.**

Potreban je oprez kod istovremene primjene klaritromicina i drugih lijekova koji induciraju citokrom CYP3A4 (pogledajte odjeljak 4.5).

#### Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini):

Istovremena primjena klaritromicina i lovastatina ili simvastatina je kontraindicirana (pogledajte odjeljak 4.3). Potreban je oprez kod propisivanja klaritromicina s drugim statinima. Zabilježeni su slučajevi rhabdomiolize u bolesnika koji su ove lijekove koristili istovremeno. U bolesnika treba pratiti mogući nastanak znakova i simptoma miopatije.

Pri korištenju s klaritromicinom, statine treba primjenjivati u najnižoj mogućoj dozi. Potrebno je uzeti u obzir prilagodbu doze statina ili primjenu statina koji ne ovise o metabolizmu CYP3A (npr. fluvastatin) (vidjeti poglavlje 4.5).

#### Oralni hipoglikemici/inzulini:

Istovremena primjena klaritromicina i oralnih hipoglikemika (kao što sulfonilureaze) i/ili inzulina može uzrokovati značajnu hipoglikemiju. Preporučuje se pažljivo kontrolirati koncentraciju glukoze u krvi (pogledajte odjeljak 4.5).

#### Oralni antikoagulansi:

Postoji rizik pojave ozbiljnog krvarenja i znatnog povećanja internacionalno standardiziranog vremenskog raspona pretvaranja protrombina u trombin (INR) i protrombinskog vremena (PV) pri istovremenoj primjeni klaritromicina i varfarina (pogledajte odjeljak 4.5). INR i PV treba učestalo kontrolirati za vrijeme istovremene primjene klaritromicina i oralnih antikoagulansa.

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

Dugotrajna upotreba može, kao i kod drugih antibiotika, rezultirati kolonizacijom povećanog broja neosjetljivih bakterija i gljivica. Ako dođe do superinfekcije, treba započeti s odgovarajućom terapijom.

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

#### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

Fromilid uno sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza - galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmola (23 mg) po jednoj dozi te se smatra da u osnovi ne sadrži natrij.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

#### *Astemizol, cisaprid, domperidon, pimoziid, i terfenadin*

Povećane razine cisaprida zabilježene su u bolesnika koji su istovremeno dobivali klaritromicin i cisaprid. Ovo može dovesti do produžavanja QT intervala i srčanih aritmija, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes. Slični učinci uočeni su u bolesnika koji su istovremeno uzimali klaritromicin i pimoziid (pogledajte odjeljak 4.3).

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

#### Ergot alkaloids

Postmarketinška izvješća navode da je istovremena primjena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina povezana s akutnom toksičnošću ergot alkaloida koju karakterizira vazospazam,

**Odobreno  
ALMBIH  
30.12.2024.**

ishemija ekstremiteta i drugih tkiva uključujući centralni nervni sistem.

Istovremena primjena klaritromicina i ovih lijekova je kontraindicirana (pogledajte odjeljak 4.3).

#### Oralni midazolam

Kada se midazolam koristi istovremeno sa tabletama klaritromicina (500 mg dva puta dnevno), površina ispod krivulje (AUC) za midazolam se poveća 7 puta poslije oralne administracije midazolama. Istovremena upotreba oralnog midazolama i klaritromicina je kontraindicirana. (vidjeti odjeljak 4.3)

#### Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

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

Potreban je oprez kod propisivanja klaritromicina sa statinima. U slučajevima kada se istovremena primjena klaritromicina i statina ne može izbjeći, preporučuje se propisati najmanju postojeću dozu statina. Može se razmotriti primjena statina čiji je metabolizam neovisan o CYP3A4 (npr. fluvastatin). Kod pacijenata se moraju pratiti znakovi i simptomi miopatije.

#### **Učinci drugih lijekova na klaritromicin**

Lijekovi koji su induktori CYP3A (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava) mogu potaknuti metabolizam klaritromicina. Ovo može rezultirati subterapijskim razinama klaritromicina dovodeći do smanjene učinkovitosti. Nadalje, možda će biti potrebno kontrolirati razine induktora CYP3A u plazmi, koje se mogu povećati uslijed inhibicije CYP3A klaritromicinom (također pogledajte informacije o lijeku za primijenjeni CYP3A4 inhibitor). Istovremena primjena rifabutina i klaritromicina rezultirala je povećanjem razina rifabutina i smanjenjem razina klaritromicina u serumu zajedno s povećanim rizikom pojave uveitisa.

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

#### Flukonazol

Istovremena primjena 200 mg flukonazola dnevno i 500 mg klaritromicina dva puta dnevno kod 21 zdravog volontera dovela je do povećanja srednje minimalne koncentracije klaritromicina u stanju dinamičke ravnoteže (C<sub>min</sub>) za 33% odnosno površine ispod krivulje (AUC) za 18%. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže aktivnog metabolita 14-OH-klaritromicina nisu bile pod značajnim utjecajem istovremene primjene flukonazola. Nije potrebno prilagođavati dozu klaritromicina.

#### Ritonavir

Farmakokinetičko ispitivanje pokazalo je da je istovremena primjena 200 mg ritonavira svakih osam sati i 500 mg klaritromicina svakih 12 sati rezultirala značajnom inhibicijom metabolizma klaritromicina. Kod istovremene primjene ritonavira, C<sub>max</sub> (maksimalna koncentracija) klaritromicina povećala se za 31%, C<sub>min</sub> (minimalna koncentracija) povećala se za 182%, a AUC (površina ispod krivulje) povećala se za 77%. Uočena je gotovo potpuna inhibicija stvaranja 14-OH-klaritromicina. Zbog velike terapijske širine za klaritromicin, nije potrebno smanjivati dozu u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, za bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije trebaju se u obzir uzeti sljedeće prilagodbe doze: za bolesnike s klirensom kreatinina od 30 do 60 mL/min, dozu klaritromicina potrebno je smanjiti za 50%. Za bolesnike s klirensom kreatinina <30 mL/min, dozu klaritromicina potrebno je smanjiti za 75%. Doze klaritromicina veće od 1 g/dan ne smiju se istovremeno primjenjivati s ritonavikom.

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

#### Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**30.12.2024.**

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

#### Etravirin

Etravirin smanjuje koncentraciju klaritromicina, međutim koncentracija aktivnog metabolita, 14-OH-klaritromicina je povećana. Budući da 14-OH-klaritromicin smanjuje aktivnost protiv *M. avium* kompleksa (MAC), ukupna aktivnost protiv ovog patogena se mogu mijenjati, dakle alternative klaritromicina treba uzeti u obzir za liječenje MAC.

### **Učinak klaritromicina na druge lijekove**

#### Interakcije na bazi CYP3A

Istovremena primjena klaritromicina, za koji je poznato da inhibira CYP3A i lijeka koji se primarno metabolizira pomoću CYP3A, povezana je s povećanjem koncentracije lijekova koja može dovesti do povećanja ili produženja terapijskih učinaka, odnosno do neželjenih učinaka istovremeno primijenjenog lijeka.

Primjena klaritromicina kontraindicirana je u bolesnika koji dobivaju supstrate CYP3A astemizol, cisaprid, domperidon, pimoziđ i terfenadin zbog rizika od produljenja QT intervala i srčanih aritmija, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

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

Istodobna primjena klaritromicina i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

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

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

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

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

#### Kortikosteroidi

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

#### Antiaritmici

Postoje posmarketinški izvještaji pojave torsades de pointes kod istovremene primjene klaritromicina i kinidina ili dizopiramida. Treba se redovito kontrolirati bolesnikov EKG radi mogućeg produženja QT

intervala tokom istovremene primjene klaritromicina i navedenih lijekova. Tokom liječenja klaritromicinom potrebno je kontrolirati razine kinidina i dizopiramida u serumu.

Postoje postmarketinški izvještaji pojave hipoglikemije kod istovremene primjene klaritromicina i dizopiramida. Treba se redovito kontrolirati nivo šećera u krvi tokom istovremene primjene klaritromicina i dizopiramida.

#### Hidroksiklorokin i klorokin

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

#### Oralni hipoglikemici/inzulin

U slučaju nekih hipoglikemika poput nateglinida ili repaglinid, inhibicija CYP3A enzimakoju uzrokuje klaritromicin može za posljedicu imati hipoglikemiju kod istovremene primjene. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi.

#### Omeprazol

Klaritromicin (500 mg svakih 8 sati) davao se u kombinaciji s omeprazolom (40 mg dnevno) zdravim odraslim ispitanicima. Istovremenom primjenom klaritromicina, koncentracije omeprazola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su se povisile (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-24</sub> i t<sub>1/2</sub> za 30%, 89% odnosno 34%). Prosječna 24-satna pH vrijednost u želucu bila je 5,2 kada se omeprazol primjenjivao sam, odnosno 5,7 kada se su istovremeno primijenjeni omeprazol i klaritromicin.

#### Sildenafil, tadalafil i vardenafil

Svaki od ovih inhibitora fosfodiesteraza se metabolizira barem djelomično putem CYP3A, a CYP3A se može inhibirati istovremeno primijenjenim klaritromicinom. Istovremena primjena klaritromicina sa sildenafilom, tadalafilom ili vardenafilom vjerojatno će rezultirati povećanim izlaganjem inhibitoru fosfodiesteraze. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze sildenafil, tadalafila i vardenafila pri istovremenoj primjeni s klaritromicinom.

#### Teofilin, karbamazepin

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

#### Oralni antikoagulansi (npr. varfarin, acenokumarol)

U izoliranim slučajevima, bolesnici koji primaju kombiniranu terapiju klaritromicinom i oralnim antikoagulansima mogu doživjeti pojačane farmakološke učinke, pa čak i toksične učinke tih lijekova. Međunarodni normalizirani omjer (INR) ili protrombinsko vrijeme treba pažljivo pratiti dok bolesnici istodobno primaju klaritromicin i oralne antikoagulanse.

#### Tolterodin

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

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

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

Postoje postmarketinški izvještaji interakcije lijekova i učinaka na centralni nervni sistem (CNS) (npr. pospanost i smetenost) kod istovremene primjene klaritromicina i triazolama. Savjetuje se kontrolirati

bolesnika zbog povećanih farmakoloških učinaka na CNS.

Ne postoje in vivo podaci o ljudima koji bi opisali interakciju između klaritromicina i sljedeće lijekove: aprepitant, eletriptan, halofantrin i ziprasidon. Međutim, budući da in vitro podaci sugeriraju da su ovi lijekovi supstrati CYP3A, potreban je oprez kada se primjenjuju zajedno s klaritromicinom.

Eletriptan se ne smije primjenjivati zajedno s inhibitorima CYP3A kao što je klaritromicin.

Bilo je spontanih ili objavljenih izvješća o interakcijama inhibitora CYP3A, uključujući klaritromicin, s ciklosporinom, takrolimusom, metilprednizolonom, vinblastinom i cilostazolom.

## **Interakcije s drugim lijekovima**

### *Aminoglikozidi*

Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s drugim ototoksičnim lijekovima, osobito s aminoglikozidima (vidjeti dio 4.4).

### *Kolhicin*

Kolhicin je supstrat za CYP3A i efluksni transporter, P-glikoprotein (Pgp). Za klaritromicin i druge makrolide poznato je da inhibiraju CYP3A i Pgp. Kada se klaritromicin i kolhicin primjenjuju zajedno, inhibicija Pgp i/ili CYP3A pomoću klaritromicina može dovesti do povećanog izlaganja kolhicinu. Kontraindicirana je istovremena primjena klaritromicina i kolhicina. (pogledajte odjeljak 4.3 i 4.4).

### *Digoksin*

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

### *Zidovudin*

Istovremena oralna primjena tableta klaritromicina i zidovudina u odraslih osoba oboljelih od HIV-a može uzrokovati smanjenje koncentracija zidovudina u stanju dinamičke ravnoteže. Budući da klaritromicin utiče na apsorpciju istovremeno oralno primijenjenog zidovudina, ovaj se uticaj može uvelike izbjeći primjenom doza klaritromicina i zidovudina u intervalu od 4 sata između svakog uzimanja lijeka. Ova interakcija se ne pojavljuje u pedijatrijskih bolesnika inficiranih HIV-om koji uzimaju suspenziju klaritromicina sa zidovudinom ili dideoksinozinom. Ova interakcija je malo vjerojatna kada se klaritromicin primjenjuje putem intravenske infuzije.

### *Fenitoin i valproat*

Postoje spontani ili objavljeni izvještaji o interakcijama CYP3A inhibitora, uključujući klaritromicin s lijekovima za koje se smatralo da se ne metaboliziraju putem CYP3A (npr. fenitoin i valproat).

Preporučuje se odrediti razine ovih lijekova u serumu kada se oni istovremeno primjenjuju s klaritromicinom. Zabilježene su povećane razine u serumu.

## **Dvosmjerne interakcije lijekova**

### *Atazanavir*

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

### *Blokatori kalcijevih kanala*



Oprez je potreban kod istovremene primjene klaritromicina i blokatora kalcijevih kanala koji se metaboliziraju sa CYP3A4 (npr verapamil, amlodipin, diltiazem) zbog rizika pojave hipotenzije. Plazma koncentracija klaritromicina i blokatora kalcijevih kanala se može povećati s obzirom na interakciju. Hipotenzija, bradikardija i laktoacidoza se mogu pojaviti kod pacijenata koji istovremeno uzimaju klaritromicin i verapamil.

#### Itrakonazol

I klaritromicin i itrakonazol su supstrati i inhibitori CYP3A, što dovodi do dvosmjerne interakcije. Klaritromicin može povećati razine itrakonazola u plazmi, dok itrakonazol može povećati razine klaritromicina u plazmi. Bolesnike koji istovremeno uzimaju itrakonazol i klaritromicin treba pažljivo kontrolirati na znakove ili simptome povećanog ili produženog farmakološkog učinka.

#### Sakvinavir

I klaritromicin i sakvinavir su supstrati i inhibitori CYP3A te postoji dokaz dvosmjerne interakcije lijekova. Istovremena primjena klaritromicina (500 mg dva puta dnevno) i sakvinavira (mekane želatinske kapsule, 1200 mg tri puta dnevno) u 12 zdravih dobrovoljaca rezultirala je vrijednostima AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) i C<sub>max</sub> (maksimalne koncentracije) sakvinavira u stanju dinamičke ravnoteže koje su bile za 177% i 187% više od onih uočenih kod primjene samog sakvinavira. Vrijednosti AUC i C<sub>max</sub> klaritromicina bile su približno 40% više od onih uočenih kod primjene samog klaritromicina. Nije potrebno prilagođavati dozu kada se dva lijeka istovremeno primjenjuju ograničeno vrijeme pri dozama, odnosno s formulacijama koje su ispitane. Učinci opaženi tokom ispitivanja interakcije lijekova s formulacijom meke želatinske kapsule možda neće biti reprezentativni za učinke s formulacijom tvrde želatinske kapsule sakvinavira. Učinci opaženi tokom ispitivanja interakcije lijekova u kojima se koristio samo sakvinavir možda neće biti reprezentativni za primjenu kombinacije sakvinavira i ritonavira. Kada se sakvinavir istovremeno primjenjuje s ritonavirrom, potrebno je obratiti pažnju na potencijalne učinke ritonavira na klaritromicin (vidjeti odjeljak 4.5: Ritonavir).

## 4.6. Trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Sigurnost primjene klaritromicina tokom trudnoće nije utvrđena. Na temelju različitih rezultata dobivenih iz ispitivanja na životinjama i iskustva primjene lijeka u ljudi, mogućnost štetnog uticaja na embriofetalni razvoj ne može se isključiti. U nekim je opservacijskim ispitivanjima u kojima se ocjenjivala izloženost klaritromicinu u prvom i drugom tromjesečju trudnoće zabilježen povećan rizik od spontanog pobačaja u odnosu na uporabu drugog ili nijednog antibiotika u istom razdoblju. Dostupna epidemiološka ispitivanja rizika od većih urođenih malformacija uz primjenu makrolida, uključujući klaritromicin, tokom trudnoće daju oprečne rezultate.

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

### Dojenje

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

### Plodnost

Studije plodnosti u štakora nisu pokazale nikakve dokaze o štetnim učincima (vidjeti dio 5.3.).

## 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

## 4.8. Nuspojave

### **a. Sažetak sigurnosnog profila**

Najučestalije i uobičajene nuspojave vezane uz liječenje klaritromicinom u odraslih i u pedijatrijske populacije su: bol u truhu, proljev, mučnina, povraćanje i promjene osjeta okusa. Ove nuspojave su obično blagog intenziteta i u skladu su s poznatom sigurnošću primjene makrolidnih antibiotika (pogledajte odlomak b odjeljka 4.8).

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**30.12.2024.**

Nije bilo značajnijih razlika u pojavi ovih želučano-crijevnih nuspojava tokom kliničkih ispitivanja između populacije bolesnika kod kojih je prethodno postojala mikobakterijska infekcija i kod populacije kod koje ona nije postojala.

**b. Sažeti tablični prikaz nuspojava**

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

Reakcije koje se u najmanju ruku smatraju mogućima, a vezane su uz primjenu klaritromicina prikazane su po organskim sistemima i učestalosti na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ) i nije poznato (nuspojave iz postmarketinškog iskustva; ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema ozbiljnosti silaznim redoslijedom, kada se ozbiljnost može procijeniti.

Sistem organa	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Celulitis <sup>1</sup> , Kandidijaza, gastroenteritis <sup>2</sup> , infekcija <sup>3</sup> , vaginalne infekcije	Pseudomembranozni kolitis, erizipel
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Leukopenija, neutropenija <sup>4</sup> , trombocitemija <sup>3</sup> , eozinofilija <sup>4</sup>	Agranulocitoza, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema			Anafilaktička reakcija <sup>1</sup> , preosjetljivost	Anafilaktična reakcija, angioedema
Poremećaji metabolizma i prehrane			Anoreksija, smanjeni apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Tjeskoba, nervoza <sup>3</sup> ,	Psihotični poremećaji, stanje smetenosti <sup>5</sup> , depersonalizacija, depresija, dezorijentiranost, halucinacije, abnormalni snovi, manija
Poremećaji nervnog sistema		Dizgeuzija, glavobolja	Gubitak svijesti <sup>1</sup> , o, diskinezija <sup>1</sup> , omaglica, pospanost <sup>5</sup> , drhtanje	Konvulzije, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezije
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica, poremećaj sluha, tinitus	Gluhoća
Srčani poremećaji			Srčani zastoj <sup>1</sup> , arterijska fibrilacija <sup>1</sup> , produženi QT interval na elektrokardiogramu <sup>6</sup> , ekstrasistole <sup>1</sup> , palpitacije	Torsade de pointes, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija <sup>1</sup>		Krvarenje <sup>8</sup>
Poremećaji dišnog			Astma <sup>1</sup> , epistaksa <sup>2</sup> , plućna embolija <sup>1</sup>	

sistema, prsišta i sredoprsja				
Poremećaji probavnog sistema		Proljev <sup>8</sup> , povraćanje, dispepsija, mučnina, bol u trbuhu	Ezofagitis <sup>1</sup> , gastroezofagealna refluksna bolest <sup>2</sup> , gastritis, proktalgija <sup>2</sup> , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija <sup>4</sup> , zatvor, suhoća usta, podrigivanje, vjetrovi,	Akutni pankreatitis, promjena boje jezika, promjena boje zubi
Poremećaji jetre i žuči		Abnormalni rezultati testova jetrene funkcije	Kolestaza <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza <sup>4</sup>	Zatajenje jetr, hepatocelularna žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, hiperhidroza	Bulozni dermatitis <sup>1</sup> svrbež, urtikarija, makulo papularni osip <sup>3</sup>	Teška nuspojava na koži (SCAR) (npr. akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom <sup>4</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>4</sup> , osip zbog primjene lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akne
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mišićni spazam <sup>3</sup> , mišićno skeletna ukočenost <sup>1</sup> , mialgija <sup>2</sup>	Rabdomioliza <sup>2,6</sup> , miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			Povećanje kreatinina u krvi <sup>1</sup> Povećanje uree u krvi <sup>1</sup>	Zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Flebitis na mjestu primjene injekcije <sup>1</sup>	Bol na mjestu primjene injekcije <sup>1</sup> , upala mjesta primjene injekcije <sup>1</sup>	Slabost <sup>4</sup> , pireksija <sup>3</sup> , astenija, bol u grudima <sup>4</sup> , Zimnica <sup>4</sup> , zamor <sup>4</sup>	
Pretrage			Poremećaj u odnosu albumina i globulina <sup>1</sup> , povišena alkalna fosfataza u krvi <sup>4</sup> , povišena laktat dehidrogenaza u krvi <sup>4</sup>	Produžen INR, produženo protrombinsko vrijeme, abnormalna boja urina

<sup>1</sup>Nuspojave zabilježene samo za formulaciju otopine za injekcije

<sup>2</sup> Nuspojave zabilježene samo za formulaciju tableta sa modifikovanim oslobađanjem

<sup>3</sup> Nuspojave zabilježene samo za formulaciju granula za oralnu suspenziju

<sup>3,4</sup>Nuspojave zabilježene samo za formulaciju tableta s trenutnim oslobađanjem

<sup>5, 6</sup>Pogledajte odlomak c)

\*S obzirom da su ove reakcije prijavljene od neizvjesnog dijela populacije, nije uvijek moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost ili uspostaviti uobičajene odnose prema primjeni lijeka. Izloženost pacijenta je utvrđena da je veća od 1 biliona dana pacijenata u terapiji sa klaritromicinom.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**30.12.2024.**

### ***c. Opis odabranih nuspojava***

Flebitis, bol i upala na mjestu primjene se odnose samo na intravenozni oblik klaritromicina.

U pojedinim zabilježenim slučajevima rabdomiolize, klaritromicin je primjenjivan istovremeno sa statinima, fibratima, kolhicinom ili alopurinolom (pogledajte odjeljak 4.3 i 4.4).

Zabilježena su postmarketinški izvještaji o interakciji lijekova i učincima na centralni nervni sistem (CNS) (npr. pospanost i smetenost) kod istovremene primjene klaritromicina i triazolama. Savjetuje se kontrolirati bolesnika zbog povećanih farmakoloških učinaka na CNS (pogledajte odjeljak 4.5).

Zabilježeni su rijetki izvještaji o pojavi tableta klaritromicina sa modificiranim oslobađanjem u stolici, od kojih su se mnoge pojavile u bolesnika s anatomskim (uključujući ileostomu ili kolostomu) ili funkcionalnim želučano-crijevnim poremećajima sa skraćenim vremenom pasáže kroz crijeva. U nekoliko izvještaja zabilježeni su ostaci tableta u sadržaju proljeva. Preporučuje se da se bolesnici u kojih su primijećeni ostaci tablete u stolici i u kojih nema poboljšanja stanja, prebace na drugu formulaciju klaritromicina (npr. suspenziju) ili drugi antibiotik.

Posebna populacija: Nuspojave u bolesnika s narušenim imunološkim sistemom (pogledajte odjeljak e).

### ***d. Pedijatrijska populacija***

Provedena su klinička ispitivanja uz korištenje pedijatrijske suspenzije klaritromicina u djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Stoga u djece mlađe od 12 godina treba primjenjivati pedijatrijsku suspenziju klaritromicina (Fromilid granule za oralnu suspenziju). Nema dovoljno podataka za preporuku režima doziranja kod primjene formulacije klaritromicina IV u bolesnika mlađih od 18 godina. Očekuje se da će učestalost, vrsta i ozbiljnost nuspojava u djece biti jednaka kao i u odraslih.

### ***e. Druge posebne populacije***

#### ***Bolesnici s narušenim imunološkim sistemom***

U bolesnika s AIDS-om i drugih bolesnika s narušenim imunološkim sistemom koji su liječeni s višim dozama klaritromicina kroz duže vremensko razdoblje zbog mikobakterijskih infekcija, često je bilo teško razlučiti nuspojave koje se mogu vezati uz primjenu klaritromicina od znakova primarne bolesti humanog virusa imunodeficiencije (HIV) ili druge istodobne bolesti.

U odraslih bolesnika najčešće prijavljene nuspojave od strane bolesnika liječenih ukupnim dnevnim dozama od 1000 mg klaritromicina bile su: mučnina, povraćanje, izobličenje okusa, bolovi u truhu, proljev, osip, nadutost, glavobolja, zatvor, poremećaj sluha, serumski glutaminski oksalacet Transaminaza (SGOT) i serumski glutamin Povišenje piruvat transaminaze (SGPT). Dodatni događaji niske učestalosti uključivali su dispneju, nesanicu i suha usta..

U bolesnika s narušenim imunološkim sistemom, procjene laboratorijskih vrijednosti izvršene su analizom onih vrijednosti koje su bile izrazito abnormalne (tj. izrazito visoke ili niske) za navedeni test. Na temelju ovih kriterija, oko 2% do 3% bolesnika koji su primali 1000 mg klaritromicina dnevno imao ozbiljno abnormalno povišene razine SGOT i SGPT, i abnormalno nizak broj bijelih krvnih stanica i trombocita. Manji postotak pacijenata u ove dvije dozne skupine također je imao povišene razine ureje dušika u krvi..

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**30.12.2024.**

farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

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

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

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: makrolidni antibiotici  
ATC kod: J01FA09

##### Način djelovanja

Klaritromicin je antibiotik iz skupine makrolidnih antibiotika. Svoje antibakterijsko djelovanje ispoljava inhibicijom unutarstanične sinteze proteina osjetljivih bakterija. Selektivno se veže za 50S podjedinicu bakterijskih ribosoma i tako sprječava translokaciju aktiviranih aminokiselina.

Klaritromicin ima značajno baktericidno djelovanje protiv nekoliko sojeva bakterija.

Organizmi uključuju *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* i *M. intracellulare*.

14(R)-hidroksi metabolit klaritromicina, produkt metabolizma osnovnog lijeka u ljudi, također ima antimikrobno djelovanje. Metabolit je manje aktivan od ishodišnog spoja za većinu organizama, uključujući *Mycobacterium* spp. Iznimka je *Haemophilus influenzae* protiv kojega je metabolit 1 do 2 puta aktivniji od ishodišnog spoja. Klaritromicin u kombinaciji s metabolitom pokazao je aditivni ili sinergistički učinak ovisan o soju i in vitro i in vivo.

##### PK/PD odnos

Klaritromicin se opsežno distribuira u tjelesnim tkivima i tekućinama. Zbog visokog prodiranja u tkivo, unutarstanične koncentracije su veće od koncentracija u serumu.

Koncentracije klaritromicina u krajnicima i cijelom plućnom tkivu su 2 do 6 puta veće od zabilježenih u serumu. Koncentracije u tkivu i serumu opažene u Abbottovim studijama s trenutačnim oslobađanjem (IR) tablete prikazane su u nastavku

Srednja koncentracija klaritromicina [250mg BID]		
Tip tkiva	Tkivo serum	Tkivo serum
tonzile	1.6 µg/g	0.8 µg/ml
pluća	8.8 µg/g	1.7 µg/ml

Farmakokinetika oralno primijenjenih tableta klaritromicina s promijenjenim otpuštanjem (MR) ispitivana je na odraslim ljudima (pogledajte dio 5.2) i uspoređena s IR tabletama klaritromicina od 250 mg i 500 mg. Utvrđeno je da je opseg apsorpcije - područje ispod krivulje (AUC) - bio ekvivalentan kada su primijenjene jednake ukupne dnevne doze. Očekivalo bi se da ekvivalentni AUC pokreću razine u tkivima ekvivalentne onima uočenim za klaritromicin IR tablete.

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima pokazalo se da su koncentracije klaritromicina u tekućini epitelne ovojnice (ELF) nakon primjene MR formulacije ostale iznad 1 µg/ml tokom 24 sata i iznad 10 µg/ml do 18 sati. Kod većine ispitanika koncentracije klaritromicina u ELF-u bile su približno 30 puta veće od onih u

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**30.12.2024.**

plazmi, a činilo se da je omjer neovisan o formulaciji i vremenu procjene. Vršna koncentracija u tkivu iznad 40 µg/ml primijećena je za MR formulaciju, što pokazuje opsežan unos klaritromicina u plućno tkivo. Ova je razina znatno iznad vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) svih uobičajenih respiratornih patogena stečenih u zajednici.

Klaritromicin se opsežno nakuplja u alveolarnim makrofagima (AM), s razinama AM približno 100 do 600 puta više od onih u plazmi i 4 do 18 puta više od onih u ELF za većinu subjekata. Dok koncentracije 14(R)-hidroksi-klaritromicina u AM nisu bile mjerljive kod nekih subjekata i bile su prilično varijabilne, razine AM su općenito bile slične za MR i IR tablete. Koncentracije u AM bile su veće od onih u plazmi, ali je nakupljanje bilo manje za metabolit nego za izvorni klaritromicin.

#### Mehanizam rezistencije

Stečena rezistencija na makrolide kod *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus* primarno je posredovana prisutnošću jednog od dva mehanizma (tj. erm i mef ili msr).

Ribosomsko vezanje antimikrobika spriječeno je metilacijom ribosoma pomoću enzima (erm). Alternativno, mehanizam efluksa (mef ili msr) može spriječiti antimikrobik da dosegne svoj ribosomalni cilj pumpanjem antimikrobika iz stanice. Nisu identificirani mehanizmi stečene rezistencije u *Moraxella* ili *Haemophilus* spp. Mehanizmi otpornosti na makrolide jednako su učinkoviti protiv 14- i 15-članih makrolida uključujući eritromicin, klaritromicin, roksitromicin i azitromicin. Mehanizmi rezistencije na penicilin i rezistencije na makrolide nisu povezani.

Treba obratiti pozornost na erm-posredovanu unakrsnu rezistenciju između makrolida kao što je klaritromicin i linkozamida kao što su linkomicin i klindamicin.

Klaritromicin antagonizira bakterijske učinke beta-laktamskih antibiotika. Također, učinci linkomicina i klindamicina su antagonizirani, barem in vitro.

#### Prijelomne točke ispitivanja osjetljivosti

MIC (minimalna inhibicijska koncentracija) kriterije za tumačenje ispitivanja osjetljivosti uspostavio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST) za klaritromicin i navedeni su ovdje: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitoria-koncentracija-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitoria-koncentracija-mic-breakpoints_en.xlsx).

Stope prevalencije stečene rezistencije mogu varirati geografski i s vremenom za odabrane vrste, a poželjne su lokalne informacije o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Ako je potrebno, potrebno je potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korisnost sredstva u barem nekim vrstama infekcija.

Klaritromicin ima izražen učinak protiv širokog spektra aerobnih, anaerobnih, gram-pozitivnih, gram-negativnih i bakterija otpornih na kiselinu. Djelovanje 14(R)-hidroksi-klaritromicina veće je od djelovanja klaritromicina protiv *Haemophilus influenzae*. Studije provedene in vitro sugeriraju aditivnu aktivnost 14(R)-hidroksi-klaritromicina i roditeljske molekule protiv *H. influenzae*.

#### **Kategorija 1: sumnjivi organizmi**

<b>Gram-pozitivni</b>	<b>Gram-negativni</b>	<b>ostali</b>
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus group F</i>	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

#### **Kategorija 2: organizmi za koje stečena rezistencija može biti problematična#**

*Staphylococcus aureus* (resistant or susceptible\* to methicillin) +  
*Staphylococcus coagulase negative* +  
*Streptococcus pneumoniae* \*+  
*Streptococcus pyogenes* \*  
*Streptococcus group B, C, G*

Streptococcus spp.
<b>Kategorija 3: intrinzički otporni organizmi</b>
Enterobacteriaceae
Gram negativni sojevi koje ne fermentiraju laktozu
* vrste protiv kojih je dokazana učinkovitost u kliničkim ispitivanjima (ako su osjetljive)
§ Prijelomne točke za makrolide i srodne antibiotike postavljene su kako bi se divlji tip H. influenzae kategorizirao kao intermedijarni
+ Označava vrste za koje je primijećena visoka stopa otpornosti (tj. veća od 50%) u jednoj ili više

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Kinetika oralno primijenjenog klaritromicina s promijenjenim oslobađanjem proučavana je u odraslih ljudi i uspoređena s klaritromicinom od 250 mg i 500 mg tableta s trenutnim oslobađanjem. Utvrđeno je da je opseg apsorpcije ekvivalentan kada su primijenjene jednake ukupne dnevne doze. Apsolutna bioraspoloživost je približno 50%. Uočeno je malo ili nikakvo nepredviđeno nakupljanje, a metabolička dispozicija nije se promijenila ni kod jedne vrste nakon višestrukog doziranja. Na temelju nalaza ekvivalentne apsorpcije sljedeći in vitro i in vivo podaci primjenjivi su na formulaciju s promijenjenim otpuštanjem.

In vitro: Rezultati in vitro studija pokazali su da je vezanje klaritromicina na proteine u ljudskoj plazmi u prosjeku oko 70% pri koncentracijama od 0,45-4,5 µg/ml. Smanjenje vezanja na 41% pri 45,0 µg/ml sugeriralo je da bi mjesta vezanja mogla postati zasićena, ali to se dogodilo samo pri koncentracijama daleko većim od terapijskih razina lijeka.

In vivo: Razine klaritromicina u svim tkivima, osim središnjeg živčanog sustava, bile su nekoliko puta više od razina lijeka u cirkulaciji. Najveće koncentracije pronađene su u tkivu jetre i pluća, gdje je omjer tkiva i plazme dosegao 10 do 20.

Farmakokinetičko ponašanje klaritromicina je nelinearno. U hranjenih bolesnika koji su primali 500 mg klaritromicina s prilagođenim oslobađanjem dnevno, vršna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže klaritromicina i njegovog aktivnog metabolita, 14-hidroksi klaritromicina bila je 1,3 odnosno 0,48 µg/ml. Kada je doza povećana na 1000 mg dnevno, te vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže bile su 2,4 µg/ml odnosno 0,67 µg/ml. Metabolizam se odvija u jetri uz sudjelovanje citokromskog sustava P450. Opisana su tri metabolita: N-demetil klaritromicin, dekladinozil klaritromicin i 14-hidroksi klaritromicin. Poluvrijeme eliminacije ishodnog lijeka i metabolita bilo je približno 5,3 odnosno 7,7 sati. Prividna poluvremena eliminacije klaritromicina i njegovog hidroksiliranog metabolita bila su duža pri višim dozama.

Izlučivanje mokraćom iznosilo je približno 40% doze klaritromicina.  
Fekalna eliminacija čini približno 30%

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U studijama sa ponovljenim doziranjem, toksičnost je bila razmjerna dozi, trajanju liječenja. Kod svih vrsta je jetra bila primarni ciljni organ, a nakon 14 dana kod pasa i majmuna primijećene su hepatičke lezije. Nisu poznati nivoi sistemske izloženosti povezani sa ovom toksičnošću, ali toksične doze mg/kg bile su veće od doza koje su preporučene za liječenje pacijenata.

Nema evidencije o mutagenom potencijalu klaritromicina za vrijeme in vitro i in vivo testova.

Studije plodnosti i reprodukcije na štakorima nisu pokazale štetne učinke. Studije teratogenosti na štakorima (Wistar (p.o.) i Sprague-Dawley (p.o. i i.v.)), novozelandskim bijelim zečevima i cinomolgnim majmunima nisu pokazale nikakvu teratogenost klaritromicina. Međutim, daljnja slična studija na štakorima Sprague-Dawley ukazala je na nisku (6%) incidenciju kardiovaskularnih abnormalnosti koje su izgleda bile posljedica spontanog izražavanja genetskih promjena. Dvije studije na miševima otkrile su različitu učestalost (3-30%) rascjepa nepca, a kod majmuna je uočen gubitak embrija, ali samo pri razinama doza koje su bile jasno toksične za majke.

Nisu zabilježeni nikakvi drugi toksikološki nalazi za koje se smatra da su relevantni za razinu doze preporučene za liječenje pacijenata

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra*

natrijev alginat  
natrijev kalcijev alginat  
laktoza hidrat  
povidon  
polisorbat 80  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
talk

#### *Film ovojnica*

hipromeloza  
talk  
ferric oxide Yellow (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
propilenglikol

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok trajanja**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakovanju.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (kontejnera)**

Blister (PVC/PVDC// Al): 7 tableta sa modifikovanim oslobađanjem (1 blister po 7 tableta s produljenim oslobađanjem).

### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ**

KRKA, tovarna zdravil, d.d.  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

## **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo  
Džemala Bijedića 125A, Sarajevo

## **8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**30.12.2024.**



FROMILID UNO tableta sa modifikovanim oslobađanjem 7x500 mg, broj: 04-07.3-2-9278/23 od 30.12.2024.

**9.DATUM REVIZIJE SAŽETKA:**  
30.12.2024.

**Odobreno  
ALMBIH  
30.12.2024.**