

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

FROMILID 250 mg filmom obložena tableta

FROMILID 500 mg filmom obložena tableta

klaritromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 250 mg ili 500 mg klaritromicina.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete od 250 mg i 500 mg su smeđe-žute boje, ovalne, izbočene.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klaritromicin je indiciran za liječenje infekcija koje uzrokuju osjetljivi organizmi. Takve infekcije uključuju:

1. Infekcije donjeg respiratornog trakta (npr. bronhitis, pneumonija) (vidjeti dio 4.4 i 5.1 s obzirom na testiranje osjetljivosti).
2. Infekcije gornjeg respiratornog trakta (npr. faringitis, sinusitis).
3. Infekcije kože i mekog tkiva (npr. folikulitis, celulitis, erizipel) (vidjeti dio 4.4 i 5.1 s obzirom na testiranje osjetljivosti)
4. Diseminirane ili lokalizirane mikobakterijalne infekcije izazvane bakterijom *Mycobacterium avium* ili *Mycobacterium intracellulare*. Lokalizirane infekcije izazvane bakterijom *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* ili *Mycobacterium kansasii*.
5. Klaritromicin je indiciran za prevenciju diseminirane infekcije izazvane *Mycobacterium avium* kompleksom kod HIV-om inficiranih bolesnika s brojem CD4 limfocita manjim ili jednakim $100/\text{mm}^3$
6. Klaritromicin je u prisustvu supresije kiselinom indiciran za eradikaciju *H. pylori*, što dovodi do smanjenog ponavljanja duodenalnog ulkusa (vidjeti Dodatne informacije niže).

Tablete klaritromicina indicirane su kod odraslih i djece od 12 godina i starije

Za pravilnu primjenu antibiotskog lijeka potrebno je imati na umu službene smjernice.

Kao i kod drugih antibiotika, prije propisivanja Fromilida preporučuje se razmotriti smjernice s obzirom na pojavnost lokalne rezistencije i time povezanu medicinsku praksu propisivanja antibiotika.

Dodatne informacije:

H. pylori je usko povezan s peptičkim ulkusom. Devedeset do 100% bolesnika s duodenalnim ulkusom inficirano je ovom bakterijom. Budući da eradikacija *H. pylori* značajno smanjuje stopu povratka duodenalnog ulkusa, smanjuje se i potreba za održavanjem antisekretornog liječenja.

U dobro nadziranom dvostruko-slijepom ispitivanju, bolesnici inficirani bakterijom *H. pylori* i s duodenalnim ulkusom, primali su klaritromicin 500 mg triput dnevno tokom 14 dana i omeprazol 40 mg dnevno tokom 28 dana.

Klaritromicin je bio primjenjen u drugim režimima liječenja za eradikaciju *H. pylori*. Ti režimi su uključivali klaritromicin plus tinidazol i omeprazol; klaritromicin plus tetraciklin, bizmutov subsalicilat i ranitidin.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli: Uobičajena preporučena doza klaritromicina kod odraslih osoba jest jedna tableta od 250 mg dvaput dnevno. Kod ozbiljnijih infekcija se doza može povećati na 500 mg dvaput dnevno. Uobičajeno trajanje terapije je 6 do 14 dana.

Djeca mlađa od 12 godina: Primjena klaritromicina u obliku tableta kod djece mlađe od 12 godina još nije ispitana. Provedena su klinička ispitivanja u kojima je primijenjivana pedijatrijska suspenzija

klaritromicina kod djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Stoga djeca mlađa od 12 godina trebaju uzimati pedijatrijsku suspenziju klaritromicina (granule za oralnu suspenziju).

Djeca starija od 12 godina: Kao kod odraslih.

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min, dozu treba smanjiti za polovicu, tj. 250 mg jedanput dnevno ili 250 mg dvaput dnevno kod ozbiljnijih infekcija. Kod tih bolesnika liječenje ne smije trajati više od 14 dana.

Doziranje kod bolesnika mikobakterijskim infekcijama:

Preporučena početna doza je 500 mg dvaput na dan. Ako se ne primijeti klinički ili bakteriološki odgovor kroz 3 do 4 sedmice, doza se može povećati do 1000 mg dvaput na dan. Liječenje diseminirane infekcije *Mycobacterium Avium* Complex-om (MAC) kod bolesnika s AIDS-om treba biti kontinuirano, sve dok je vidljiva klinička i mikrobiološka korist. Klaritromicin treba primjenjivati zajedno s drugim antimikobakterijskim lijekovima.

Liječenje drugih netuberkuloznih mikobakterijskih infekcija treba nastaviti po slobodnoj odluci ljekara.

Doziranje za profilaksu MAC infekcija:

Preporučena doza klaritromicina kod odraslih je 500 mg dvaput dnevno.

Eradikacija H. pylori

Trojna terapija (7 dana):

Klaritromicin (500 mg) dvaput dnevno i inhibitor protonске pumpe (u odobrenoj dnevnoj dozi)* treba dati s amoksicilinom 1000 mg dvaput dnevno tokom 7 dana.

Trojna terapija (7 dana):

Klaritromicin (500 mg) dvaput dnevno i inhibitor protonске pumpe (u odobrenoj dnevnoj dozi)* treba dati s metronidazolom 400 mg triput dnevno tokom 7 dana.

Trojna terapija (7 - 10 dana)

Klaritromicin (500 mg) triput dnevno treba dati s omeprazolom 20 mg dnevno i amoksicilinom 1000 mg dvaput dnevno tokom 7 do 10 dana.

* vidjeti stranice s individualnim podacima/SPC, o dozi koja se preporučuje kod eradicacije *H.pylori*

4.3. Kontraindikacije

Klaritromicin je kontraindiciran kod bolesnika s poznatom preosjetljivosti na makrolidne antibiotske lijekove ili na neku od pomoćnih supstanci.

Istovremena primjena klaritromicina i ergot alkaloida (npr. ergotamina ili dihidroergotamina) je kontraindicirana jer može dovesti do toksičnosti ergot alkaloidima.

Kontraindicirana je istovremena primjena klaritromicina i nekog od sljedećih lijekova: astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid ili terfenadin. Istovremena primjena može dovesti do produljenja QT-intervalu i srčane aritmije, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsade de pointes (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Istovremena primjena s ticagrelorom ili ranolazinom je kontraindicirana.

Istovremena primjena klaritromicina i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5.). Klaritromicin se ne smije davati pacijentima s prolongacijom QT-intervalu u anamnezi (kongenitalna ili dokazano stečena prolongacija QT-intervalu) ili ventrikularnom srčanom aritmijom, uključujući torsade de pointes (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Klaritromicin se ne smije istovremeno primjenjivati s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statini), koji se opsežno metaboliziraju pomoću CYP3A4 (lovastatin ili simvastatin), zbog povećanog rizika za miopatiju, uključujući rhabdomiolizu (vidjeti dio 4.4).

Kao što vrijedi i za druge snažne inhibitore CYP3A4, klaritromicin se ne smije primjenjivati kod pacijenata koji uzimaju kolhicin.

Istovremena primjena klaritromicina i oralnog midazolama je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

Klaritromicin se ne smije davati bolesnicima s poremećajima elektrolita (hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom zbog rizika odproduženja QT-intervalu).

Klaritromicin se ne smije primjenjivati kod bolesnika koji boluju od ozbiljnog zatajivanja jetre u kombinaciji s oštećenom bubrežnom funkcijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjenom bilo kojeg antimikrobnog lijeka kao što je klaritromicin za liječenje infekcije bakterijom *H. pylori*, mogu se odvojiti mikroorganizmi koji su otporni na lijek.

Ljekari ne smiju propisivati klaritromicin trudnicama bez pažljive procjene dobrobiti u odnosu na rizik, osobito tokom prvih triju mjeseca trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kod bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom savjetuje se oprez (vidjeti dio 4.2).

Disfunkcija jetre, uključujući povišene jetrene enzime i hepatocelularni i/ili kolestatski hepatitis sa ili bez žutice, prijavljeni su kod primjene klaritromicina. Ove jetrene disfunkcije mogu biti ozbiljne i obično su reverzibilne. U nekim slučajevima je prijavljeno jetreno zatajivanje sa smrtnim ishodom, a općenito je bilo povezano s ozbiljnim osnovnim bolestima i/ili istovremenim uzimanjem lijekova. Potrebno je odmah prekinuti sa uzimanjem klaritromicina ako se pojave znakovi i simptomi jetrene bolesti kao što su anoreksija, žutica, taman urin, pruritus ili osjetljivost abdomena.

Klaritromicin se uglavnom izlučuje preko jetre. Zato je potreban oprez kod primjene antibiotika bolesnicima s oštećenom jetrenom funkcijom. Oprez je također potreban kad se klaritromicin daje bolesnicima s umjereno do ozbiljno oštećenom bubrežnom funkcijom.

Prijavljeni su slučajevi fatalnog zatajivanja jetre (vidjeti dio 4.8). Neki su pacijenti možda imali preegzistentnu jetrenu bolest ili su možda uzimali druge hepatotoksične lijekove. Pacijentima treba savjetovati da prekinu liječenje i jave se ljekaru ako se pojave znakovi i simptomi jetrene bolesti kao što su anoreksija, žutica, taman urin, pruritus ili osjetljivost abdomena.

Pseudomembranski kolitis je prijavljen kod skoro svih antibakterijskih lijekova, uključujući makrolide, te mogu biti u rasponu od blagih do opasnih za život. Proljev povezan s bakterijom *Clostridium difficile* (CDAD) prijavljen je kod primjene skoro svih antibiotika uključujući klaritromicin te može varirati u ozbiljnosti od blagog proljeva do fatalnog kolitisa. Liječenje antibakterijskim lijekom mijenja normalnu floru kolona, što može izazvati bujanje *C. difficile*. CDAD se mora uzeti u obzir kod svih bolesnika s proljevom nakon primjene antibiotika. Potrebna je pažljiva anamneza ako je pojava CDAD-a prijavljena nakon više od dva mjeseca otkako je primijenjen antibiotik. Stoga treba razmotriti prekid liječenja klaritromicinom bez obzira na indikaciju. Potrebno je provesti mikrobiološko testiranje i započeti odgovarajuće liječenje. Lijekove koji inhibiraju peristaltiku treba izbjegavati.

Kolhicin

Postoje postmarketinški izvještaji o toksičnosti kolhicina kod istovremene primjene klaritromicina i kolhicina, osobito kod starijih, od kojih su se neki pojavili kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Kod nekih takvih bolesnika prijavljena je smrt (vidjeti dio 4.5). Istovremena primjena klaritromicina i kolhicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Oprez je potreban u odnosu na istovremenu primjenu klaritromicina i triazolobenzodiazepina, kao što je triazolam i intravenozni ili oralni midazolam (vidjeti dio 4.5).

Kardiovaskularni događaji

Produljena srčana repolarizacija i QT interval što odražava učinke na repolarizaciju srca koji stvaraju rizik za razvijanje srčane aritmije i torsade de pointes, primijećeni su kod patients treated makrolidima uključujući klaritromicin (vidjeti dio 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: Pacijentima s koronarnom arterijskom bolesti, ozbiljnom srčanom insuficijencijom, smetnjama provođenja ili klinički značajnom bradikardijom.
- Bolesnicima koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji se povezuju s produljenjem QT-intervalu osim onih koji su kontraindicirani (vidjeti dio 4.5.).

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

Pneumonija: u pogledu nastanka rezistencije *Streptococcus pneumoniae* na makrolide, važno je provesti testiranje osjetljivosti kad se klaritromicin propisuje za izvanbolnički stečene pneumonije. Kod bolničke stečene pneumonije, klaritromicin treba primijeniti u kombinaciji s dodatnim odgovarajućim antibiotikom.

Blage do umjerene infekcije kože i mekih tkiva: ove infekcije najčešće uzrokuju bakterije *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. kod alergije), lijek prvog izbora mogu biti drugi antibiotici, kao što je klindamicin. Trenutačno se smatra da samo makrolidi imaju važnu ulogu kod nekih infekcija kože i mekih tkiva, poput onih koje uzrokuje *Corynebacterium minutissimum*, akne (acne vulgaris) i erizipel, te u situacijama gdje se ne mogu primijeniti penicilinski antibiotici.

U slučaju jakih akutnih reakcija preosjetljivosti, kao što su anafilaksija, teških kožnih nuspojava (SCAR, engl. severe cutaneous adverse reactions) (npr. akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i osip zbog uzimanja lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), liječenje klaritromicinom treba odmah prekinuti te urgentno započeti odgovarajuće liječenje.

Klaritromicin treba primjenjivati s oprezom kad se daje istovremeno s lijekovima koji induciraju citokrom enzim CYP3A4 (vidi dio 4.5.).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini): istovremena primjena klaritromicina i lovastatina ili simvastatina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Potreban je oprez kad se klaritromicin propisuje s ostalim statinima. Kod bolesnika koji su istovremeno uzimali klaritromicin i statine prijavljena je rhabdomioliza. Kod bolesnika treba pratiti moguće znakove i simptome miopatije. U okolnostima kad se ne može izbjeći istovremena primjena klaritromicina i statina, preporučuje se propisivanje najniže registrirane doze statina. Trebalo bi razmotriti primjenu statina koji nisu ovisni o CYP3A metabolizmu (npr. fluvastatin) (vidjeti dio 4.5.).

Oralni hipoglikemici/inzulin: istovremena primjena klaritromicina i oralnih hipoglikemika (kao što je sulfonilurea) i/ili inzulina može rezultirati signifikantnom hipoglikemijom. Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze (vidjeti dio 4.5.).

Oralni antikoagulansi: postoji rizik ozbiljnog krvarenja i znatnog porasta internacionalnog normaliziranog omjera (INR) i protrombinskog vremena kod istovremene primjene klaritromicina i varfarina (vidjeti dio 4.5.). Potrebno je često praćenje INR i protrombinskog vremena kod pacijenata koji istovremeno primaju klaritromicin i oralne antikoagulanse.

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

Dugotrajno liječenje može, kao i s drugim antibioticima, dovesti do kolonizacije povećanim brojem neosjetljivih bakterija i gljivica. Ako se pojavi superinfekcija, potrebno je uvesti odgovarajuću terapiju.

Također treba paziti na mogućnost križne rezistencije između klaritromicina i drugih makrolidnih lijekova, kao što su linkomicin i klindamicin.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

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

Astemizol, cisaprid, domperidon pimoizid, i terfenadin

Povećane razine cisaprida zabilježene su kod bolesnika koji su istovremeno primali klaritromicin i cisaprid. Ovo može rezultirati produljenjem QT intervala i srčanom aritmijom, uključujući ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju i torsades de pointes. Slični učinci primijećeni su kod bolesnika koji su istovremeno uzimali klaritromicin i pimoizid (vidjeti dio 4.3).

Zabilježeno je da makrolidi mijenjaju metabolizam terfenadina uzrokujući povećanje razina terfenadina, koji se ponekad povezuje sa srčanim aritmijama, kao što je produljenje QT intervala, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija i torsades de pointes (vidjeti dio 4.3). U jednom ispitivanju koje je obuhvatilo 14 zdravih dobrovoljaca, istovremena primjena klaritromicina i terfenadina rezultirala je dvostrukim do trostrukim povećanjem razine kiselog metabolita terfenadina u serumu te produljenjem QT intervala, što nije dovelo do bilo kakvog klinički prepoznatljivog učinka. Slični učinci primijećeni su kod istovremene primjene astemizola i drugih makrolida.

Ergotamin/dihidroergotamin

Postmarketinški izvještaji navode da je istovremena primjena klaritromicina i ergotamina ili dihidroergotamina povezana s akutnom toksičnošću ergot alkaloida koju karakteriziraju vazospazam, ishemija ekstremiteta i drugih tkiva uključujući središnji živčani sistem.

Istovremena primjena klaritromicina i ovih lijekova je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Oralni midazolam

Kada je midazolam bio istovremeno primijenjen s klaritromicinom u obliku tableta (500 mg dvaput dnevno), AUC midazolama povećala se 7 puta nakon oralne primjene midazolama. Istovremena primjena oralnog midazolama i klaritromicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Istodobna primjena klaritromicina i lovastatina ili simvastatina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer se ovi statini opsežno metaboliziraju pomoću CYP3A4 te istovremena primjena s klaritromicinom povećava njihovu plazmatsku koncentraciju, čime se povećava rizik za miopatiju, uključujući rhabdomiolizu. Izvještaji o rhabdomiolizi primljeni su za bolesnike koji su uzimali klaritromicin istovremeno s ovim statinima. Ako se liječenje klaritromicinom ne može izbjeći, terapiju lovastatinom ili simvastatinom treba prekinuti tokom liječenja.

Potreban je oprez kad se klaritromicin propisuje sa statinima. U situacijama gdje se istovremena primjena klaritromicina i statina ne može izbjeći, preporučuje se propisivanje najniže registrirane doze statina. Također se može razmotriti primjena statina koji nije ovisan o metabolizmu pomoću CYP3A (npr. fluvastatin). Potrebno je pratiti bolesnike zbog znakova i simptoma miopatije.

Lomitapide

Istovremena primjena klaritromicina i lomitapida je kontraindicirana zbog mogućnosti značajnog povećanja transaminaza (vidjeti dio 4.3).

Učinci drugih lijekova na klaritromicin

Lijekovi koji su induktori CYP3A (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava) mogu potaknuti metabolizam klaritromicina. Ovo može dovesti do subterapijskih razina klaritromicina koje smanjuju njegovu djelotvornost. Nadalje, možda će biti potrebno pratiti plazmatske razine CYP3A induktora, koje se mogu povećati uslijed inhibicije CYP3A klaritromicinom (vidjeti također važne informacije o lijeku za primijenjeni CYP3A induktor). Istovremena primjena rifabutina i klaritromicin rezultira kod rifabutina porastom, a kod klaritromicina sniženjem serumskih razina s povećanim rizikom uvećanja.

Za sljedeće lijekove je poznato ili se sumnja da utječu na koncentracije klaritromicina; možda će biti potrebna prilagodba doze ili će trebati razmotriti primjenu drugog lijeka.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin

Snažni induktori metaboličkog sistema enzima P450 citokroma kao što su efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin i rifapentin mogu ubrzati metabolizam klaritromicina i time sniziti plazmatske

razine klaritromicina a pritom 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 biti narušen tokom istovremene primjene klaritromicina i enzimatskih induktora.

Etravirin

Iako je izloženost klaritromicinu bila smanjena etravirinom, koncentracije aktivnog metabolita 14-OH- klaritromicina bile su povećane. Budući da 14-OH-klaritromicin slabije djeluje na *Mycobacterium avium* complex (MAC), cjelokupna aktivnost protiv ovog patogena može biti promijenjena; potrebno je razmotriti alternativu za klaritromicin kod liječenja MAC-a.

Flukonazol

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

Ritonavir

Farmakokinetička studija pokazala je da je istovremena primjena 200 mg ritonavira svakih osam sati i 500 mg klaritromicina svakih 12 sati rezultirala izrazitom inhibicijom metabolizma klaritromicina. Kod istovremene primjene ritonavira, C_{max} (maksimalna koncentracija) klaritromicina povećala se za 31%, C_{min} (minimalna koncentracija) povećala se za 182%, a AUC (površina ispod krivulje) se povećala za 77%. Primijećena je skoro potpuna inhibicija stvaranja 14-OH-klaritromicina. Zbog velike terapijske širine za klaritromicin, dozu kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebno smanjivati. Međutim, za bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije treba imati na umu sljedeće prilagodbe doze: za bolesnike s klirensom kreatinina od 30 do 60 mL/min, dozu klaritromicina treba 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 ritonavinom.

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

Učinak klaritromicina na druge lijekove

Interakcije bazirane na CYP3A4

Istovremena primjena klaritromicina, za koji se zna da inhibira CYP3A i lijeka koji se prvenstveno metabolizira pomoću CYP3A, može biti povezana s povećanjem koncentracije lijeka koja može povećati ili produljiti terapijske učinke, i nuspojave istovremeno primijenjenog lijeka.

Primjena klaritromicina kontraindicirana je u bolesnika koji dobivaju supstrate CYP3A astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid 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, tikagrelorom i ranolazinom (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 antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban), atipični antipsihotici (npr. kvetiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam i vinblastin.. Interakcije lijekova sličnim mehanizmima pomoću drugih izozima unutar sistema citohroma P450 uključuje fenitoin, teofilin i valproat.

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK)

DOAK dabigatran supstrat je za efluksni transporter Pgp. Rivaroksaban i apiksaban se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 i također su supstrati za Pgp. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina s ovim lijekovima, osobito u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Antiaritmici

Postoje posmarketinški izvještaji o pojavi torsades de pointes kod istovremene primjene klaritromicina i kinidina ili dizopiramida. Tokom istovremene primjene klaritromicina i navedenih lijekova potrebno je kontrolirati EKG radi mogućeg produljenja QT intervala. Tokom liječenja klaritromicinom potrebno je pratiti serumske razine kinidina i dizopiramida. Također postoje postmarketinški izvještaji o hipoglikemiji kod istovremene primjene klaritromicina i disopiramida. Stoga je potrebno pratiti razine glukoze u krvi tokom istovremene primjene klaritromicina i disopiramida.

Oralni hipoglikemici/inzulin

Uz neke hipoglikemike kao što su nateglinid i repaglinid, može biti obuhvaćena inhibicija CYP3A enzima klaritromicinom te uzrokovati hipoglikemiju kad se primjenjuje istovremeno. Preporučuje se pažljivo praćenje glukoze.

Omeprazol

Klaritromicin (500 mg svakih 8 sati) se davao u kombinaciji s omeprazolom (40 mg dnevno) zdravim odraslim ispitanicima. Istovremenom primjenom klaritromicina, plazmatske koncentracije omeprazola u stanju dinamičke ravnoteže bile su povećane (C_{max}, AUC₀₋₂₄ i t_{1/2} povećanje za 30%, 89% odnosno 34%). Prosječna 24-satna pH vrijednost u želucu iznosila je 5,2 kad se omeprazol primjenjivao sam te 5,7 kad je omeprazol bio davan s klaritromicinom.

Sildenafil, tadalafil i vardenafil

Svaki od ovih inhibitora fosfodiesteraza se metabolizira, barem djelomično, pomoću CYP3A, a CYP3A može biti inhibiran istovremenom primjenom klaritromicina. Istovremena primjena klaritromicina sa sildenafilom, tadalafilom ili vardenafilom vjerojatno će dovesti do povećanog izlaganja inhibitoru fosfodiesteraze. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze sildenafila, tadalafila i vardenafila kod istovremene primjene ovih lijekova i klaritromicina.

Teofilin i karbamazepin

Rezultati kliničkih ispitivanja navode da postoji mali ali statistički signifikantan ($p \leq 0,05$) porast razina cirkulirajućeg teofilina ili karbamazepina kad je bilo koji od ovih lijekova primjenjen istovremeno s klaritromicinom. Potrebno je razmotriti smanjivanje doze.

Tolteridon

Primarni put metaboliziranja tolterodina je preko 2D6 izoforma citokroma P450 (CYP2D6). Međutim, u populacijskoj podskupini koja nema CYP2D6, utvrđeni put metaboliziranja vrši se preko CYP3A. U ovoj populacijskoj podskupini, inhibicija CYP3A dovodi do znatno većih koncentracija tolterodina u serumu. U populaciji slabih metabolizatora CYP2D6, a u prisutnosti CYP3A inhibitora kao što je klaritromicin, može biti potrebna redukcija doze tolteridona.

Triazolobenzodiazepini (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)

Kada je midazolam istovremeno primjenjen s tabletama klaritromicina (500 mg dva puta dnevno), AUC midazolama se povećala za 2,7 puta nakon intravenozne primjene midazolama. Ako se istovremeno intravenozno primjenjuje midazolam s klaritromicinom, bolesnik se mora brižno nadzirati kako bi se omogućila prilagodba doze. Ispitivanje međusobne interakcije između oralnog midazolama i klaritromicina nije provedeno. Ipak, unošenje midazolama preko oralne sluznice čime se može premostiti presistemska eliminacija lijeka, vjerojatno će rezultirati sličnom interakcijom koja je bila primijećena nakon intravenoznog midazolama više nego nakon oralne primjene. Iste mjere opreza treba primijeniti i 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 nije vjerovatna.

Postoje postmarketinški izvještaji o interakcijama lijekova i učincina na centralni nervni sistem (npr. pospanost i smušenost) kod istovremene primjene klaritromicina i triazolama. Preporučuje se praćenje bolesnika zbog pojačanih farmakoloških učinaka na CNS.

Druge interakcije lijekova

Kolhicin

Kolhicin je supstrat za CYP3A i efluksni transporter, P-glikoprotein (Pgp). Za klaritromicin i ostale makrolide je poznato da inhibiraju CYP3A i Pgp. Kad se klaritromicin i kolhicin primjenjuju zajedno, inhibicija Pgp i/ili CYP3A klaritromicinom može dovesti do povećane izloženosti kolhicinu. Istovremena primjena klaritromicina i kolhicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Digoksin

Digoksin se smatra supstratom za efluksni transporter, P-glikoprotein (Pgp). Za klaritromicin se zna da inhibira Pgp. Kada se klaritromicin i digoksin primjenjuju istovremeno, inhibicija Pgp klaritromicinom može dovesti do povećane izloženosti digoksinu. Povišene serumske koncentracije digoksina kod bolesnika koji istovremeno primaju klaritromicin i digoksin, prijavljene su i u postmarketinškim uvjetima. Kod nekih bolesnika su opaženi klinički znakovi konzistentni s toksičnošću digoksina, uključujući potencijalno fatalne aritmije. Serumske koncentracije digoksina treba pažljivo nadzirati dok bolesnici istovremeno primaju digoksin i klaritromicin.

Zidovudin

Istovremena oralna primjena tableta klaritromicina i zidovudina odraslim osobama oboljelim od HIV-a može prouzročiti smanjene koncentracije zidovudina u stanju dinamičke ravnoteže. Budući da klaritromicin utječe na apsorpciju istovremeno oralno primijenjenog zidovudina, ovaj se interakcija može u velikoj mjeri izbjeći primenom doza klaritromicina i zidovudina na način da se osigura 4-satni interval između svakog uzimanja lijeka. Ova interakcija se ne pojavljuje kod pedijatrijskih bolesnika inficiranih HIV-om koji primaju suspenziju klaritromicina sa zidovudinom ili dideoksinozinom. Ova interakcija je malo vjerojatna kad se klaritromicin daje putem intravenozne infuzije.

Fenitoin i valproat

Postoje spontani ili objavljeni izvještaji o interakcijama inhibitora CYP3A, uključujući klaritromicin s lijekovima za koje se smatralo da se ne metaboliziraju pomoću CYP3A (npr. fenitoin i valproat). Preporučuje se određivanje serumske razine ovih lijekova kada se oni primjenjuju istovremeno s klaritromicinom. Zabilježene su povećane razine u serumu.

Dvosmjerne interakcije lijekova

Atazanavir

I klaritromicin i atazanavir su supstrati i inhibitori CYP3A. Postoji dokaz dvosmjerne interakcije lijekova. Istovremena primjena klaritromicina (500 mg dvaput dnevno) i atazanavira (400 mg jednom dnevno) rezultirala je dvostrukim povećanjem izloženosti na klaritromicin i 70%-tnim smanjenjem izloženosti na 14-OH-klaritromicin, uz 28%-tno povećanje AUC atazanavira. Zbog velike terapijske širine klaritromicina, kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije potrebno smanjiti dozu. Kod 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% koristeći odgovarajuću formulaciju klaritromicina. Doze klaritromicina veće od 1000 mg na dan ne smiju se istovremeno primjenjivati s inhibitorima proteaze.

Blokatori kalcijevih kanala

Preporučuje se oprez kod istovremene primjene klaritromicina i inhibitora kalcijevih kanala koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. verapamil, amlodipin, diltiazem) radi rizika za hipotenziju. Koncentracije klaritromicina u plazmi kao i one od blokatora kalcijevih kanala mogu se povećati zbog interakcije. Kod bolesnika koji su istovremeno uzimali klaritromicin i verapamil zabilježene su hipotenzija, bradiaritmije i laktična acidoza.

Itrakonazol

I klaritromicin i itakonazol su supstrati i inhibitori CYP3A, što dovodi do dvosmjerne interakcije. Klaritromicin može povećati razine itakonazola u plazmi, dok itakonazol može povećati plazmatske razine klaritromicina. Bolesnike koji istovremeno uzimaju itakonazol i klaritromicin treba pažljivo nadzirati radi znakova ili simptoma povećanog ili produljenog 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) kod 12 zdravih dobrovoljaca rezultirala je vrijednostima AUC i C_{max} sakvinavira u stanju dinamičke ravnoteže koje su bile za 177% i 187% više od onih zabilježenih kod primjene samog sakvinavira.

Vrijednosti AUC i C_{max} klaritromicina bile su približno 40% više od onih primijećenih kod primjene samog klaritromicina. Kada se dva lijeka istovremeno primjenjuju tokom ograničenog vremena kod doza, odnosno s formulacijama koje su ispitane, nije potrebno prilagođavati dozu. Učinci primijećeni tokom ispitivanja interakcije lijekova s formulacijom mekane želatinozne kapsule možda neće biti reprezentativni za učinke s formulacijom tvrde želatinozne kapsule sakvinavira. Učinci opaženi tokom ispitivanja interakcije lijekova u kojima se koristio samo sakvinavir možda neće biti reprezentativni za primjenu kombinacije sakvinavira i ritonavira. Kad se sakvinavir primjenjuje istovremeno s ritonavir, potrebno je imati na umu moguće učinke ritonavira na klaritromicin

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost klaritromicina za primjenu u trudnoći nije utvrđena. Temeljem različitih rezultata zabilježenih kod ispitivanja na životinjama i iskustva primjene lijeka u ljudi, mogućnost štetnih učinaka 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, tijekom trudnoće daju oprečne rezultate. Zato se ne savjetuje primjena tokom trudnoće bez pažljive procjene dobiti u odnosu na rizik.

Dojenje

Sigurnost primjene klaritromicina tokom dojenja djeteta nije utvrđena.

Klaritromicin se izlučuje u humano majčino mlijeko u malim količinama. Procjenjuje se da bi dojenče koje se isključivo doji primilo oko 1,7 % majčine doze klaritromicina prilagođene tjelesnoj težini. Stoga se dojenje ne preporučuje za vrijeme liječenja klaritromicinom.

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 za upravljanje vozilima i rada sa mašinama. Prije upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama potrebno je uzeti u obzir mogućnost omaglice, vrtoglavice, konfuzije i dezorijentacije koje se mogu pojaviti kod uzimanja lijeka.

4.8. Nuspojave

a. Sažetak profila sigurnosti

Najučestalije i uobičajene nuspojave vezane uz liječenje klaritromicinom kod odraslih i kod pedijatrijske populacije jesu bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje i promjene osjeta okusa. Ove nuspojave su obično blage po intenzitetu i u skladu s poznatim sigurnosnim profilom makrolidnih antibiotika (vidjeti odlomak b. od dijela 4.8).

Nije bilo značajnih razlika u učestalosti ovih gastrointestinalnih nuspojava tokom kliničkih ispitivanja između populacije bolesnika kod kojih je prethodno postojala mikobakterijska infekcija i populacije bolesnika kod koje ona nije postojala.

b. Tablični prikaz sažetka nuspojava

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

Reakcije koje se smatraju najmanje 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nije poznato (nuspojave iz postmarketinškog iskustva; učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti, kada se ozbiljnost može procijeniti.

Sistem organa	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često $\geq 1/100$ to $<$	Manje često $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Nije poznato (*ne može se odrediti)
---------------	-------------------------------	------------------------------	--	--

		1/10 ≥1/100 do < 1/10	≥1/1000 do < 1/100	iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Celulitis ¹ , kandidijaza, gastroenteritis ² , infekcija ³ vaginalna infekcija	Pseudomembranski kolitis, erizipel
Krv i limfni sistem			Leukopenija, neutropenija ⁴ , trombocitemija ³ eozinofilija ⁴	Agranulocitoza, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema			Anafilaktoidna reakcija ¹ preosjetljivost	Anafilaktička reakcija, angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane			Anoreksija, smanjeni apetit	
Psijatrijski poremećaji		Insomnia Nesanica	Anksioznost, nervoza ³	Psihotični poremećaji, konfuzno stanje, depersonalizacija, depresija, dezorijentacija, halucinacije, nenormalni snovi, manija
Poremećaji nervnog sistema		Disgeuzija, glavobolja, promjena osjeta okusa	Gubitak svijesti ¹ , diskinezija ¹ , omaglica, somnolencija ⁶ , tremor	Konvulzija, ageuzija, parosmija, anosmija, parestezija
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica, oštećeni sluh, tinitus	Gluhoća
Srčani poremećaji			Srčani arrest ¹ , atrijska fibrilacija, produljen QT elektrokardiograma ⁷ ekstrasistole ¹ , palpitacije	Torsades de pointes ⁷ , ventrikularna tahikardija ⁷ , ventrikularna fibrilacija
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija		Hemoragija ⁸
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Astma ¹ , epistaksa ⁷ , plućna embolija ¹	
Probavni poremećaji		Proljev ⁹ , povraćanje, dispepsija, mučnina, abdominalna bol	Ezofagitis ¹ , gastroezofagealna refluksna bolest ² , gastritis, proktalgija ² , stomatitis, glositis, abdominalna distenzija ⁴ , konstipacija, suha usta, podrigivanje vjetrovi	Akutni pankreatitis, diskoloracija jezika, diskoloracija zuba
Poremećaji jetre i žuči		Nenormalni testovi jetrene	Kolestaza ⁴ , hepatitis ⁴ , povišena	Zatajenje jetre ¹⁰ , hepatocelularna žutica

		funkcije	alaninaminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza ⁴	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, hiperhidroza	Bulozni dermatitis ¹ , pruritus, urtikarija, makulopapularni osip ³	Stevens-Johnsonov sindrom ⁵ , toksična epidermalna nekroliza ⁵ , osip zbog uzimanja lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akne, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema			Mišićni spazmi ³ , mišićno-koštana ukočenost ¹ , mialgija ²	Rabdomioliza ^{2,11} , miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			Povišena razina kreatinina u krvi ¹ , povišena razina uree u krvi ¹	Zatajenje bubrega, intersticijalni nefritis
Opšti poremećaji i uvjeti na mjestu primjene	Flebitis na mjestu injekcije ¹	Bol na mjestu injekcije ¹ , upala na mjestu injekcije ¹	Opšta slabost ⁴ , povišena tjelesna temperatura ³ , astenija, bol u prsnoj koži ⁴ , zimica ⁴ , umor ⁴	
Pretrage			Abnormalni omjer albumin globulin ¹ , povišena alkalna fosfataza u krvi ⁴ , povišena laktat dehidrogenaza u krvi ⁴	INR povećan ⁸ , produženo protrombinsko vrijeme ⁸ , nenormalna boja urina

¹Nuspojave prijavljene samo za formulaciju praška za otopinu za injekciju

²Nuspojave prijavljene samo za formulaciju tableta s produljenim otpuštanjem

³Nuspojave prijavljene samo za formulaciju granula za oralnu suspenziju

⁴Nuspojave prijavljene samo za formulaciju tableta s trenutnim otpuštanjem

5,7,9,10 vidjeti odlomak a)

6,8,11 vidjeti odlomak c)

c. Opis odabranih nuspojava

Flebitis na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja, bol na mjestu punkcije krvne žile i upala mjesta injiciranja specifični su za intravenoznu formulaciju klaritromicina.

U nekim izvještajima o rabdomiolizi, klaritromicin je primjenjivan istovremeno sa statinima, fibratima, kolhicinom ili alopurinolom (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Postoje postmarketinški izvještaji o interakciji lijekova i učincima na središnji živčani sistem (SŽS) (npr. pospanost i smušenost) kod istovremene primjene klaritromicina i triazolama. Savjetuje se nadzor bolesnika zbog povećanih farmakoloških učinaka na SŽS (vidjeti dio 4.5).

Dostupni su rijetki izvještaji o pojavi tableta klaritromicina s produljenim oslobađanjem u stolici, od kojih su se mnoge pojavile kod bolesnika s anatomskim (uključujući ileostomu ili kolostomu) ili funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima sa skraćenim vremenom prolaska kroz probavni

trakt. U nekoliko izvještaja navedeni su ostaci tableta u sadržaju proljeva. Preporučuje se bolesnike kod kojih su primijećeni ostaci tablete u stolici i kod kojih nema poboljšanja stanja, prebaciti na drugu formulaciju klaritromicina (npr. suspenziju) ili drugi antibiotik.

Posebna populacija: Nuspojave kod bolesnika s narušenim imunološkim sistemom (vidjeti odlomak e).

d. Pedijatrijska populacija

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

e. Druge posebne populacije

Bolesnici s narušenim imunološkim sistemom

Kod bolesnika s AIDS-om i drugih bolesnika s narušenim imunološkim sistemom koji su liječeni višim dozama klaritromicina kroz duže vremensko razdoblje zbog mikobakterijskih infekcija, često je bilo teško razlučiti nuspojave koje mogu biti povezane s primjenom klaritromicina, od osnovnih znakova bolesti izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili druge istodobne bolesti.

Kod odraslih bolesnika su, najčešće zabilježene nuspojave kod bolesnika liječenih ukupnim dnevnim dozama od 1000 mg i 2000 mg klaritromicina bile: mučnina, povraćanje, promjene osjeta okusa, bol u trbuhu, proljev,

osip, vjetrovi, glavobolja, zatvor, poremećaj sluha, povećanje razine serumske glutamat-oksaloacetat transaminaze (SGOT) i serumske glutamat-piruvat transaminaze (SGPT). Dodatne, manje učestale nuspojave uključivale su dispneju, nesanicu i suhoću usta.

Kod bolesnika s narušenim imunološkim sistemom, procjene laboratorijskih vrijednosti izvršene su analizom onih vrijednosti koje su bile izrazito nenormalne razine (tj. izrazito visok ili nizak limit) za navedeni test. Na temelju ovih kriterija, oko 2% do 3% bolesnika koji su primali 1000 mg ili 2000 mg klaritromicina dnevno imalo je izrazito nenormalno povećane razine SGOT i SGPT te abnormalno nizak broj bijelih krvnih stanica i trombocita. Niži postotak bolesnika u ove dvije skupine također je imao povećane razine ureje u krvi (BUN). Malo veća učestalost nenormalnih vrijednosti primijećena je kod bolesnika koji su dnevno primali 4000 mg za sve parametre osim za bijele krvne stanice.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 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. 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).

4.9. Predoziranje

Izvještaji navode da se kod ingestije velikih količina klaritromicina može očekivati izazivanje gastrointestinalnih simptoma. Jedan bolesnik s anamnezom bipolarnog poremećaja unio je osam grama klaritromicina. Kod njega je došlo do izmijenjenog mentalnog statusa, paranoidnog ponašanja, hipokalijemije i hipoksemija.

Nuspojave koje prate predoziranje treba liječiti brзом eliminacijom neapsorbiranog lijeka i potpornim mjerama. Kao i kod drugih makrolida, ne očekuje se primjetni učinak hemodijalize ili peritonealne dijalize na razinu klaritromicina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi sa sistemsko liječenje bakterijskih infekcija, makrolidni antibiotici, ATC šifra: J01FA09.

Klaritromicin je polusintetski makrolidni antibiotik, dobiven supstitucijom hidroksilne grupe na poziciji 6 CH₃O grupom u laktonskom prstenu eritromicina. Specificirano, klaritromicin je 6-O-metil eritromicin A.

Klaritromicin očituje svoju antibakterijsku aktivnost vezanjem na 50S ribosomsku podjedinicu osjetljive bakterije te tako sprječava sintezu proteina.

Mikrobiologija: klaritromicin pokazuje odličnu *in vitro* aktivnost prema standardnim sojevima bakterija i kliničkih izolata. Visoko je potentan prema širokom varijetetu aerobnih i anaerobnih Gram pozitivnih i Gram negativnih organizama. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) klaritromicina su općenito one log² dilution potentnije od minimalnih inhibitornih koncentracija eritromicina.

In vitro podaci navode izvrsno djelovanje klaritromicina na bakterije *Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae*. Djeluje baktericidno na *Helicobacter pylori*; ova aktivnost klaritromicina je veća kod neutralnog pH nego kod kiselog pH. *In vitro* i *in vivo* podaci pokazuju da je ovaj antibiotik aktivan protiv klinički značajnih mikobakterijskih vrsta.

In vitro antibakterijski spektar klaritromicina je kako slijedi. Pogledajte niže tablicu s prijelomnim točkama za MIK

OBIČNO OSJETLJIVE BAKTERIJE

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridans

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Neisseria gonorrhoea

Listeria monocytogenes

Legionella pneumophila

Pasteurella multocida

Mycoplasma pneumoniae

Helicobacter (Campylobacter) pylori

Campylobacter jejuni

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

REZISTENTNE BAKTERIJE

Enterobacteriaceae

Pseudomonas species

Chlamydia trachomatis
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
Bordetella pertussis
Borrelia burgdorferi
Staphylococcus aureus
Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes
Bacterioides melaninogenicus
Mycobacterium avium
Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium intracellulare

Glavni metabolit klaritromicina kod čovjeka i ostalih primata je mikrobiološki aktivan metabolit 14-OH-klaritromicin. Ovaj metabolit je jednako aktivan ili 1 do 2 puta manje aktivan od osnovnog spoja za većinu organizama, osim za *H. influenzae* prema kojem je dvostruko aktivan. Osnovni spoj i 14-OH-metabolit pokazuju ili aditivni ili sinergistički učinak na *H. influenzae*. Kod zamoraca s infekcijom *Legionellom*, intraperitonealna doza od 1,6 mg/kg/dan klaritromicina bila je djelotvornija od 50 mg/kg/dan eritromicina.

Testovi osjetljivosti: kvanitativne metode koje zahtijevaju mjerenje promjera zone daju najpreciznije procjene osjetljivosti bakterije na antimikrobni lijek. Kod jednog od preporučenih postupaka se za određivanje osjetljivosti koristi disk impregniran s 15 mcg klaritromicina (Kirby-Bauerov difuzioni test); interpretacije promjera zone inhibicije ovoga testa s diskom, su u korelaciji s MIK vrijednostima za klaritromicin. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) su određene metodom dilucije na bujonu ili agaru. Preporučeni testni medij za testiranje osjetljivosti *Haemophilus influenzae* u skladu s Nacionalnim odborom za kliničke laboratorijske standarde (NCCLS) je *Haemophilus Test Medium* (H.T.M.).

Korelacija promjera zone inhibicije na disku s MIK prikazana je u sljedećoj tablici:

Interpretativni standardi za klaritromicin

Organizmi	Zona inhibicije Promjer (mm)			MIC (mcg/ml) MIK (mcg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Svi organizmi (except <i>Haemophilus</i> and <i>Staphylococci</i>) (osim <i>Haemophilus</i> i <i>Staphylococci</i>)	≥ 18	14-17	≤ 13	≤ 1	2-4	≥ 8
<i>Staphylococci</i>	≥ 20	----	≤ 19	≤ 0.5 ≤ 0,5	-	≥ 1
<i>Haemophilus influenzae</i> kad se testira na HTM*	≥ 13	11-12	≤ 10	≤ 8	16	≥ 32

* HTM = Haemophilus Test Medium * HTM = Testni medij za Haemophilus	S = osjetljiv I = srednje	R = otporan
--	------------------------------	-------------

Uz ove postupke, laboratorijska kategorizacija "osjetljiv" upućuje da će infektivni organizam vjerojatno odgovoriti na terapiju. Kategorizacija "otporan" upućuje da infektivni organizam vjerojatno neće odgovoriti na terapiju. Kategorizacija "srednje osjetljiv" sugerira da terapijski učinak lijeka može biti nepouzdan ili da bi organizam mogao biti osjetljiv kod primjene veće doze (potonje kategorizirano i kao umjerena osjetljivost).

Točke prijeloma

Sljedeće točke prijeloma za klaritromicin, odvajanje osjetljivih organizama od otpornih organizama, utvrdio je Europski odbor za testiranja antimikrobne osjetljivosti (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing, (EUCAST).

Točke prijeloma (MIK, mcg/ml)		
Mikroorganizam	Osjetljiv ($\leq$)	Rezistentan ($>$)
<i>Streptococcus</i> spp.	0,25 mcg/ml	0,5 mcg/ml
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mcg/ml	2 mcg/ml
<i>Haemophilus</i> spp.	1 mcg/ml	32 mcg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25 mcg/ml	0.5 mcg/ml

Klaritromicin se primjenjuje za eradikaciju *H. pylori*; minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) $\leq 0,25$ mcg/ml, koju je kao točku prijeloma osjetljivosti odredio Institut za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nelinearna kinetika oralno primjenjenog klaritromicina intenzivno je ispitivana na brojnim životinjskim vrstama i kod odraslih ljudi. Te studije su pokazale da se klaritromicin lako i brzo apsorbira uz apsolutnu bioraspoloživost približno 50%. Akumulacija nije nađena, a metabolička dispozicija se nakon višestrukog doziranja nije promijenila niti kod jedne vrste.

Rezultati ovih studija na životinjama pokazuju da su razine klaritromicina u svim tkivima, izuzev središnjeg živčanog sistema, nekoliko puta više nego razine cirkulirajućeg lijeka. Najviše koncentracije su obično nađene u jetri i plućima, gdje omjer koncentracija tkivo/plazma (T/P) dostiže 10 prema 20.

In vitro studije pokazuju da vezanje klaritromicina na proteine u humanoj plazmi iznosi približno 70% kod koncentracija od 0,45 - 4,5 mcg/ml. Smanjivanje vezanja na 41% kod koncentracije od 45,0 mcg/ml sugerira da mjesta vezanja mogu postati zasićena, što se pojavljuje samo kod koncentracija daleko većih od terapijskih razina lijeka.

Klaritromicin i njegov 14-OH-metabolit brzo se raspodjeljuju u tjelesna tkiva i tekućine. Ograničeni podaci kod malog broja pacijenata sugeriraju da klaritromicin ne dostiže signifikantne razine u cerebro-spinalnoj tekućini (CSF) nakon oralnih doza (tj. samo 1 do 2 posto serumskih razina u CSF kod pacijenata s normalnom krvno-moždanom barijerom. Koncentracije u tkivima obično su višestruko veće od serumskih koncentracija. Primjeri za koncentracije u tkivu i serumu prikazani su niže:

KONCENTRACIJA

(nakon 250 mg q 12 h)

Vrsta tkiva	Tkivo	Serum
-------------	-------	-------

	(mcg/g)	(mcg/ml)
Tonzile	1.6	0.8
Pluća	8.8	1.7

Uz doziranje dvaput dnevno po 250 mg, vršna plazmatska koncentracija u stanju ravnoteže (steady-state) dostignuta je za 2 do 3 dana i iznosila je prosječno oko 1 mcg/ml za klaritromicin i 0,6 mcg/ml za 14-OH-klaritromicin, dok je poluvrijeme eliminacije iznosilo za osnovni lijek 3 - 4 sata, a za metabolit 5 - 6 sati. Uz doziranje dvaput dnevno po 500 mg, steady-state C_{max} za klaritromicin iznosila je prosječno 2,7 - 2,9 mcg/ml, a za njegov hidroksilirani metabolit 0,83 - 0,88 mcg/ml. Poluvrijeme osnovnog lijeka na razini doze 500 mg bilo je 4,5 - 4,8 sati, a ono 14-OH-klaritromicina bilo je 6,9 - 8,7 sati. U stanju dinamičke ravnoteže (steady-state), razine 14-OH-klaritromicina ne rastu proporcionalno s dozom klaritromicina, a očigledna poluvremena klaritromicina i njegovog hidroksiliranog metabolita pokazuju tendenciju da budu dulja kod viših doza. Ovo nelinearno farmakokinetičko ponašanje klaritromicina, udruženo sa cjelokupnim smanjivanjem formacije derivata 14-hidroksilacije i N-demetilacije kod viših doza, ukazuje da je metabolizam klaritromicina povezan sa saturacijom u višim dozama.

Farmakokinetičko ispitivanje provedeno je primjenjujući klaritromicin u dozi od 500 mg triput dnevno i omeprazol u dozi od 40 mg četiri puta dnevno. Kada se klaritromicin davao sam u dozi od 500 mg q8h, vrijednost srednje steady-state C_{max} koncentracije bila je približno 31% viša, a C_{min} vrijednost bila je približno 119% viša nego kad je klaritromicin kompariran s prethodnim ispitivanjem kod 500 mg q12h. Srednja AUC_{0-24} za klaritromicin bila je 65% veća kad je 500 mg klaritromicina davano q8h radije nego q12h. Niti T_{max} niti vrijednosti poluvremena nisu se bitno razlikovale između q8h i q12h režima.

Kada je klaritromicin davan s omeprazolom, primijećeno je povećanje poluvremena i AUC_{0-24} za omeprazol. Za sve ispitanike koji su primali kombinaciju, srednja AUC_{0-24} omeprazola bila je 89% veća i sukladno tome, srednje $t_{1/2}$ za omeprazol bilo je 34% veće kad se omeprazol davao s klaritromicinom, nego kad se omeprazol davao sam. Kad je klaritromicin primijenjen s omeprazolom, steady-state C_{max} , C_{min} i AUC_{0-8} klaritromicina bile su veće za 10%, 27% i 15% od vrijednosti koje su dostignute kada se klaritromicin davao s placebom.

Kod odraslih osoba kojima je davana jednokratna oralna doza od 250 mg klaritromicina, izlučivanje urinom iznosilo je 37,9% za nižu dozu i 46,0% za višu dozu. Izlučivanje stolicom iznosilo je 40,2% za nižu dozu odnosno 29,1% za višu dozu.

U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracije klaritromicina u želučanoj sluznici šest sati nakon doziranja bile su približno 25 puta veće u grupi koja je primala klaritromicin i omeprazol u komparaciji s grupom koja je primala samo klaritromicin. Šest sati nakon doziranja, srednje koncentracije klaritromicina u želučanom tkivu bile su približno 2 puta veće kada je klaritromicin bio davan s omeprazolom nego kad je klaritromicin davan s placebom.

U ispitivanju je komparirana skupina zdravih osoba sa skupinom osoba s oštećenom funkcijom jetre kojima je davano 250 mg klaritromicina dvaput dnevno kroz dva dana i jednokratna doza od 250 mg treći dan. Steady-state razine u plazmi i sistemni klirens klaritromicina nije se značajno razlikovao između dviju skupina. Nasuprot tome, steady-state koncentracije 14-OH metabolita bile su značajno niže u skupini osoba s oštećenom funkcijom jetre. Ovaj smanjeni metabolički klirens osnovne komponente zbog 14-hidroksilacije bio je djelomično neutraliziran povećanjem bubrežnog klirensa osnovnog lijeka, što rezultira usporedivim steady-state razinama osnovnog lijeka kod osoba s oštećenom jetrenom funkcijom i zdravih osoba. Ovi rezultati ukazuju da nije potrebna prilagodba doze kod osoba s umjerenim do ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre, ali s normalnom bubrežnom funkcijom.

Ispitivanje je provedeno kako bi se procijenio i osporedio farmakokinetički profil višestruke oralne doze od 500 mg klaritromicina osobama s normalnom i sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ove razine u

plazmi, poluvrijeme, C_{max} i C_{min} i za klaritromicin i za 14-OH metabolit bile su više, a AUC je bila veća kod osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom. K_{elim} i urinarna ekskrecija bile su niže. Opseg u kojem su se ovi parametri razlikovali korelirao je sa stupnjem oštećenja bubrežne funkcije: što je oštećenje bubrežne funkcije ozbiljnije, to su razlike značajnije.

Farmakokinetika kod starijih osoba: također su provedena ispitivanja kako bi se procijenila i usporedila sigurnost i farmakokinetički profil višestruke oralne doze od 500 mg klaritromicina kod zdravih starijih muških i ženskih osoba u odnosu na zdrave mlađe odrasle muške osobe.

Kod skupine starijih osoba, razine u cirkulirajućoj plazmi bile su više, a izlučivanje sporije nego u skupini mlađih osoba i to kako za osnovni lijek tako i za 14-OH metabolit. Međutim, nije bilo razlike između dviju skupina kad je bubrežni klirens bio u korelaciji s klirensom kreatinina. Iz ovih rezultata se zaključuje da je neki utjecaj na postupanje s klaritromicinom u vezi s bubrežnom funkcijom a ne s dobi *per se*.

Farmakokinetika kod bolesnika s mikobakterijalnim infekcijama: koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže klaritromicina i 14-OH-klaritromicina mjerene nakon primjene uobičajenih doza odraslim pacijentima s HIV infekcijom, bile su slične onima koje su opažene kod normalnih osoba. Ipak, kod većih doza koje su potrebne za liječenje mikobakterijalnih infekcija, koncentracije klaritromicina bile su znatno veće od onih koje su primijećene kod običnih doza. Kod odraslih bolesnika inficiranih HIV-om, koji uzimaju 2000 mg/dan u dvjema podijeljenim dozama, vrijednosti C_{max} klaritromicina u stanju dinamičke ravnoteže (steady-state) kretale su se u rasponu od 5 - 10 mcg/ml. Vrijednosti C_{max} visoke i do 27 mcg/ml opažene su kod odraslih pacijenata zaraženih HIV-om koji su uzimali 4000 mg/dan u dvjema podijeljenim dozama. Kod ovih visokih doza pojavljuje se produljeno poluvrijeme eliminacije u usporedbi s onim koje se opaža kod normalnih osoba. Veće plazmatske koncentracije i dulje poluvrijeme eliminacije izmjereno kod ovih doza u skladu je s poznatom nelinearnosti u farmakokinetici klaritromicina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna, subhronična i hronična toksičnost: ispitivanja su provedena na miševima, štakorima, psima i/ili majmunima s klaritromicinom koji je davan oralno. Trajanje primjene kretalo se u rasponu od jednokratne oralne doze do ponavljane dnevne oralne primjene tokom 6 uzastopna mjeseca.

U akutnom ispitivanju na miševima i štakorima, 1 štakor, ali ne i miš, uginuo je nakon davanja sandom 5g/kg tjelesne težine. Medijan letalne doze bio je dakle veći od 5 g/kg, najveće izvedive doze za primjenu.

Klaritromicinu se ne pripisuju nuspojave kod primata koji su bili izloženi dozi od 100 mg/kg/dan, tokom 14 uzastopnih dana ili dozi od 35 mg/kg/dan tokom 1 mjeseca. Slično tome, nuspojave nisu primijećene kod štakora koji su bili izloženi dozi od 75 mg/kg/dan tokom 1 mjeseca, dozi od 35 mg/kg/dan tokom 3 mjeseca ili dozi od 8 mg/kg/dan tokom 6 mjeseci. Psi su bili osjetljiviji na klaritromicin, podnosili su 50 mg/kg/dan tokom 14 dana, 10 mg/kg/dan tokom 1 i 3 mjeseca i 4 mg/kg/dan tokom 6 mjeseci bez nuspojava.

Glavni klinički znakovi kod toksičnih doza u ispitivanjima koja su navedena gore, bili su povraćanje, slabost, smanjeno uzimanje hrane i smanjeni prirast tjelesne težine, salivacija, dehidracija i hiperaktivnost. Dva od 10 majmuna koji su primali 400 mg/kg/dan uginuli su 8. dana tretmana; feces u žuto promijenjene boje bio je prisutan u nekoliko zasebnih navrata kod nekih preživjelih majmuna kojima je davana doza od 400 mg/kg/dan tokom 28 dana.

Primarni ciljni organ kod toksičnog doziranja bila je kod svih vrsta jetra. Razvoj hepatotoksičnosti kod svih vrsta mogao se otkriti ranim porastom serumskih koncentracija alkalne fosfataze, alanin i aspartat aminotransferaze, gama-glutamil transferaze, i/ili laktične dehidrogenaze. Prekid davanja lijeka općenito rezultira povratkom na normalne koncentracije ili približavanjem normalnim koncentracijama ovih specifičnih parametara.

Dodatno tkiva koja su manje često zahvaćena u različitim ispitivanjima uključuju trbuh, timus i druga limfoidna tkiva te bubrege. Samo kod pasa došlo je do konjunktivalne injekcije i lakrimacije nakon terapijskog doziranja u neposrednoj blizini. Kod nekih pasa i majmuna došlo je uz velike doze od 400 mg/kg/dan do zamućenja rožnice i/ili edema.

Fertilitet, reprodukcija i teratogenost:

Ispitivanja provedena na štakorima kod oralnih doza do 500 mg/kg dnevno (najveća doza povezana s otvorenim bubrežnom toksičnošću) nisu pokazala nikakve dokaze o štetnim učincima vezanim uz klaritromicin na plodnost muškaraca. Ova doza odgovara ekvivalentnoj dozi za ljude (HED) od približno 5 puta najveće preporučene doze za ljude (MRHD), na osnovi mg/m² za pojedince od 60 kg. Studije plodnosti i reprodukcije na ženkama štakora pokazala su da dnevna doza od 150 mg/kg/dan (najveća ispitana doza) nije uzrokovala štetne učinke na ciklus estrusa, plodnost, okot i broj te održivost potomstva. Studije oralne teratogenosti na štakorima (Wistar i Sprague-Dawley), zečevima (novozelandski bijeli) i cinomolgus majmunima nisu pokazale nikakvu teratogenost klaritromicina u najvišim ispitivanim dozama do 1,5, 2,4 i 1,5 puta većim od MRHD na temelju mg/m² dotične vrste. Međutim, slična studija na Sprague-Dawley štakorima pokazala je nisku (6%) incidenciju kardiovaskularnih poremećaja, za koje se smatra da nastaju uslijed spontane ekspresije genskih promjena.

Dvije studije na miševima otkrile su varijabilnu incidenciju (3-30%) rascjepa nepca na oko 5 puta više od MRHD-a, na temelju mg/m² za pojedinca od 60 kg. Gubitak embrija opažen je u majmuna, ali samo u dozama koje su bile jasno toksične za majke.

Klaritromicin uzrokuje gubitak embrija kod majmuna kad se daje u dozi koja približno iznosi 10 puta od gornje granice uobičajene dnevne doze za čovjeka (500 mg dvaput dnevno), s početkom na 20. dan gestacije. Ovaj učinak se pripisuje toksičnosti lijeka kod majki u vrlo visokim dozama. U dodatnoj studiji na gravidnim ženkama majmuna, kod doza od približno 2,5 do 5 puta od najveće određene dnevne doze, nije prouzročen jedinstven rizik za embrio.

Mutagenost: Ispitivanja za procjenu mutageng potencijala klaritromicina provedena su primjenom testnih sistema (Amesov test) s mikrosomima neaktiviranih i aktiviranih jetrenih stanica štakora. Rezultati tih ispitivanja nisu dokazali mutageni potencijal kod koncentracije lijeka od 25 mcg/petrijeva zdjelica ili manje. Kod koncentracije od 50 mcg, lijek je bio toksičan za sve ispitivane sojeve.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Filmom obložene tablete od 250 mg i 500 mg

- *Jezgra tablete:*

kukuruzni škrob

mikrokristalna celuloza

bezvodni koloidni silicij dioksid

preželatinirani škrob

kalij polakrilin

talk

magnezij stearat

- *Film-ovojnica:*

hipromeloza

talk

željezov oksid, žuti (E172)

titan dioksid (E171)

propilenglikol (E1520)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

5 godina.

6.4. Posebne mjere kod čuvanja

Čuvajte zaštićene od vlage na temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta ambalaže i sadržaj

Blister (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 14 filmom obloženih tableta od 250 mg (2 blistera po 7 tableta), u kutiji.

Blister (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 14 filmom obloženih tableta od 500 mg (2 blistera po 7 tableta), u kutiji.

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 uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fromilid, filmom obložena tabeta, 14 x 250 mg: 04-07.3-2-3671/16 od 02.11.2016.

Fromilid, filmom obložena tabeta, 14 x 500 mg: 04-07.3-2-3670/16 od 02.11.2016.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.05.2023.god