

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Fromilid uno – Фромилид уно 500 mg таблети со модифицирано ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета со модифицирано ослободување содржи 500 mg кларитромицин.

Екципиенси со познато дејство:

лактоза	натриум
213,75 mg/таблета	12,85 mg/таблета

За целосната листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со модифицирано ослободување.

Таблетите се кафено-жолти, овални, биконвексни, филм-обложени таблети со втиснат знак U од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Инфекции на горнореспираторниот тракт (како тонзилофарингитис, акутен синуситис).

Инфекции на долнореспираторниот тракт (како што се акутен бактериски бронхитис, акутно влошување на хроничен бронхитис и пневмонија).

Инфекции на кожата и поткожното ткиво.

Фромилид уно е наменет за возрасни и деца над 12 години.

Потребно е да се имаат во предвид официјалните водичи за соодветна употреба на антибактериските лекови.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасните и децата над 12 години вообичаено земаат една таблета од 500 mg на секои 24 часа. При потешки инфекции, треба да се земат две таблети од 500 mg на секои 24 часа.

Вообичаено времетраење на терапијата е од 6 до 14 дена.

Педијатриска популација

Деца до 12 години

Клиничките испитувања беа спроведени со употреба на кларитромицин суспензија кај деца на возраст од 6 месеци до 12 години. Според тоа, кај децата до 12 години се препорачува употреба на кларитромицин гранули за перорална суспензија.

Пациенти со ренални нарушувања



Кај пациентите со ренални нарушувања со креатинин клиренс помал од 30 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за половина, односно на 250 mg еднаш дневно или 250 mg два пати дневно кај потешки инфекции. Терапијата не треба да се продолжува повеќе од 14 дена кај овие пациенти. Таблетите со продолжено ослободување не можат да се делат, затоа не може да се земе доза помала од 500 mg дневно, па оваа фармацевтска форма не треба да се употребува кај оваа група на пациенти (погледнете во точка 4.3).

Начин на администрација

Перорална употреба.

Таблетите не треба да се кршат.

Лекот треба да се зема за време на оброк.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на некој од екипиенсите наведени во точка 6.1, или на други макролидни антибиотици.

Контраиндицирана е истовремена администрација на кларитромицин и ерготамин или дихидроерготамин, затоа што ова може да предизвика ергот токсичност.

Дозата од 500 mg дневно не може да се намали, затоа таблетите со модифицирано ослободување се контраиндицирани кај пациенти со креатинин клиренс помал од 30 ml/min. Кај оваа популација на пациенти, може да се употребуват сите други формулации.

Истовремената администрација на кларитромицин и перорален мидазолам е контраиндицирана (погледнете во точка 4.5).

Контраиндицирана е истовремената администрација на кларитромицин и некој од следниве лекови: астемизол, цисаприд, домперидон, пимозид, терфенадин затоа што може да доведе до пролонгација на QT интервалот и срцеви аритмии, вклучувајќи вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и “torsades de pointes” (погледнете во точка 4.5).

Кларитромицин не треба да се дава кај пациенти со историја на пролонгација на QT интервалот (конгенитална или документирано стекната пролонгација на QT интервалот) или вентрикуларна кардијална аритмија, вклучувајќи “torsades de pointes” (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

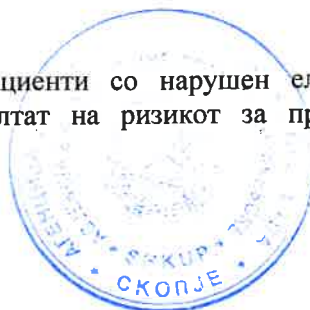
Истовремената администрација со тикагрелор, ивабрадин или ранолазин е контраиндицирана.

Истовремена администрација на кларитромицин и ломитапид е контраиндицирана (погледнете во точка 4.5).

Поради ризикот од рабдомиолиза, кларитромицинот не треба да се употребува истовремено со HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици) кои екстензивно се метаболизираат преку CYP3A4 (ловастатин или симвастатин), поради зголемениот ризик за миопатија, вклучувајќи рабдомиолиза (погледнете во точка 4.5).

Како и со другите силни CYP3A4 инхибитори, кларитромицин не треба да се употребува кај пациенти кои земаат колхицин.

Кларитромицинот не треба да се дава кај пациенти со нарушен електролитен баланс (хипокалемија или хипомагнезимија, како резултат на ризикот за пролонгација на QT интервалот).



Кларитромицинот не треба да се употребува кај пациенти со тешка хепатална слабост во комбинација со бубрежни заболувања.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Употреба на било каква антимикробна терапија, како што е и кларитромицинот, за инфекции со *H. pylori* може да резултира со создавање на микроорганизми резистентни на лекот.

Лекарот не треба да препишува кларитромицин кај бремени жени без претходна внимателна проценка на користа наспроти ризикот, особено за време на првите три месеци од бременоста (погледнете во точка 4.6).

Кларитромицинот се излачува претежно преку хепарот. Според тоа, потребна е претпазливост при администрирање на антибиотикот кај пациенти со нарушена хепатална функција. Исто така, претпазливост е потребна и при администрирање на кларитромицин кај пациенти со умерени до тешки ренални нарушувања. (погледнете во точка 4.2).

Хепатална дисфункција, вклучително покачени хепатални ензими и хепатоцелуларен и/или холестатски хепатитис (со или без жолтица), се пријавени при употреба на кларитромицин. Оваа хепатална дисфункција може да биде сериозна и вообичаено е реверзибилна.

Беа пријавени случаи на фатална хепатална слабост (погледнете во точка 4.8). Некои од пациентите може да имале претходно постоечка хепатална болест или може да земале други хепатотоксични лекови. Пациентите треба да се советуваат да го прекинат лекувањето и да го побараат својот лекар доколку се појават знаци и симптоми на хепатално заболување, како што се анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или осетлив абдомен.

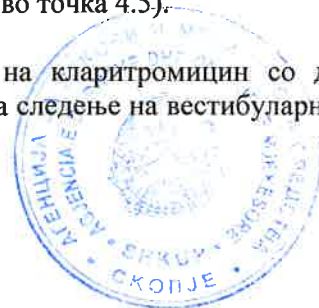
Псевдомембранозен колитис беше забележан со приближно сите антибактериски лекови, вклучувајќи ги и макролидите, со различна тежина во опсег од блага до живото-загрозувачка форма. При употреба на приближно сите антибактериски лекови, вклучувајќи го и кларитромицинот, беше забележана *Clostridium difficile*-асоцирана дијареа (CDAD) која може да биде со различна тежина од блага дијареа до фатален колитис. Терапијата со антибактериски лекови ја менува нормалната флора на колонот што може да доведе до прекумерен раст на *C. difficile*. На CDAD мора да се помисли кај сите пациенти со дијареа по употреба на антибиотици. Неопходно е внимателно медицинско следење затоа што беше забележано дека CDAD се појавува во тек на два месеци по администрацијата на антибактериски лекови. Според тоа, потребен е прекин на терапијата со кларитромицин независно од индикацијата. Треба да се направи микробиолошка анализа и потребен е соодветен третман. Треба да се одбегнуваат лекови кои ја инхибираат перисталтиката.

Постојат постмаркетиншки извештаи за токсичност од колхицин при негова истовремена употреба со кларитромицинот, особено кај постарите, од кои некои беа забележани кај пациенти со ренална инсуфициенција. Кај некои од овие пациенти беше забележана смртност (погледнете во точка 4.5). Истовремената администрација на кларитромицин и колхицин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

Потребна е претпазливост при истовремена администрација на кларитромицин и триазолобензодиазепини, како што се триазолам и мидазолам (погледнете во точка 4.5).

Потребна е претпазливост при истовремена администрација на кларитромицин со други ототоксични лекови, особено со аминокликозиди. Се препорачува следење на вестибуларната и аудиторната функција за време и по терапијата.

Кардиоваскуларни настани:



Пролонгација на QT интервалот, што се рефлектира со дејства на кардијалната реполаризација при што се пренесува ризик за развој на кардијална аритмија и *torsades de pointes*, се забележани кај пациенти кои се третирани со макролиди, вклучително и кларитромицин (погледнете во точка 4.8). Како резултат на зголемен ризик за пролонгација на QT интервалот и вентрикуларна аритмија (вклучително *torsades de pointes*), употребата на кларитромицин е контраиндицирана: кај пациенти кои земаат астемизол, цисаприд, домперидон, пимозид или терфенадин; кај пациенти кои имаат хипокалемија; и кај пациенти со историја на пролонгација на QT интервалот или на вентрикуларна кардијална аритмија (погледнете во точка 4.3).

Исто така, кларитромицин треба да се употребува со претпазливост кај следните пациенти:

- Пациенти со коронарна артериска болест, сериозна кардијална инсуфициенција, нарушување на спроводливоста или клинички значајна брадикардија,
- Пациенти кои истовремено земаат други лекови асоцирани со пролонгација на QT интервалот различни од оние кои се контраиндицирани.

Епидемиолошките студии кои го испитуваат ризикот за несакани кардиоваскуларни исходи со макролиди покажаа варијабилни резултати. Некои набљудувачки студии идентификуваа редок краткотраен ризик за аритмија, миокарден инфаркт и смртност асоцирана со макролиди, вклучително и кларитромицин. Кога се препишува кларитромицин треба да се разгледаат овие наоди и да се смета на соодносот од придобивките од терапијата.

Пневмонија: Во поглед на растечката резистентност на *Streptococcus pneumoniae* на макролиди, значајно е да се спроведат тестови за испитување на осетливоста при препишување на кларитромицин за третман на пневмонија стекната во вонболнички услови. При пневмонија стекната во болница, кларитромицин треба да се употребува во комбинација со соодветни дополнителни антибиотици.

Инфекции на кожата и меките ткива со блага до умерена тежина: Овие инфекции најчесто се предизвикани од *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, од кои и двата може да бидат резистентни на макролиди. Според тоа, значајно е да се направи тестирање на осетливоста. Доколку бета-лактамските антибиотици не можат да се употребуваат (на пример, при алергија), други антибиотици како што е клиндамицин може да бидат лек од прв избор. Моментално, се смета дека макролидите имаат улога само при некои инфекции на кожата и меките ткива, како што се оние предизвикани од *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* (акни) и *erysipelas* (црвен ветар) и при состојби кога не може да се употреби пеницилинска терапија.

Доколку се појават тешки акутни хиперсензитивни реакции, како што се анафилаксија, сериозни кутани несакани реакции (SCAR) (на пример акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP), Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, и исип од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)), терапијата со кларитромицин треба веднаш да се прекине и итно да се започне со соодветен третман.

Потребна е претпазливост при администрација на кларитромицинот заедно со лекови кои го индуцираат цитохром CYP3A4 ензимот (погледнете во точка 4.5).

HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици): Истовремената употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3). Потребна е претпазливост при препишување на кларитромицин со други статини. Кај пациентите кои земаат кларитромицин и статини беше забележана појава на рабдомиолиза. Пациентите треба да се надгледуваат заради знаци и симптоми на миопатија. Доколку истовремената употреба на кларитромицин со статини не може да се избегне, се препорачува препишување на најниската регистрирана доза на статинот. Може да се употреби и статин кој не зависи од CYP3A метаболизмот (како флувастатин) (погледнете во точка 4.5).

Перорални хипогликемични лекови/инсулин: Истовремената употреба на кларитромицин и

перорални хипогликемични лекови (како сулфонилуреа) и/или инсулин може да доведе до сигнификантна хипогликемија. Се препорачува внимателно следење на глукозата во крвта (погледнете во точка 4.5).

Перорални антикоагуланси: Постои ризик за сериозна хеморагија и сигнификантни покачувања на INR и протромбинското време кога кларитромицинот се администрира заедно со варфарин (погледнете во точка 4.5). Потребно е често следење на INR и протромбинското време додека пациентите се на истовремена терапија со кларитромицин и перорални антикоагуланси. Потребна е претпазливост кога кларитромицин се ко-администрира со директно делувачки перорални антикоагуласни, како што се дабигатран, ривароксабан, апиксабан и едоксабан, особено кај пациенти со висок ризик за крварење (погледнете во точка 4.5).

Како што е случај и со другите антибиотици, долготрајната употреба може да резултира со колонизација на зголемен број на резистентни бактерии и фунги. Доколку се појават суперинфекции, потребна е соодветна терапија.

Треба да се има во предвид и можноста за вкрстена резистентност помеѓу кларитромицин и други макролиди, како и линкомицин и клиндамицин.

Посебни информации за некои од помошните супстанции

Фромилид уно содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

Секоја таблета Фромилид уно содржи 12,85 mg натриум. Дозите од (поголеми од) 1 таблета Фромилид уно содржат (повеќе од) 23 mg (1 mmol) натриум. Ова треба да се има во предвид кај пациентите кои се на контролирана исхрана со намален внес на натриум.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Употребата на следните лекови е строго контраиндицирана поради можноста за тешки последици од интеракции помеѓу лековите:

Астемизол, цисаприд, домперидон, тимозид, и терфенадин

Кај пациентите кои истовремено примаа кларитромицин и цисаприд беше забележано покачено ниво на цисаприд. Ова може да доведе до пролонгација на QT интервалот и кардијални аритмии, вклучувајќи вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes. Слични дејства беа забележани и кај пациентите кои истовремено земаа кларитромицин и пимозид (погледнете во точка 4.3).

Беше забележано дека макролидите го менуваат метаболизмот на терфенадин што резултира со зголемено ниво на терфенадин, што повремено беше асоцирано со кардијални аритмии како што се пролонгација на QT интервалот, вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes (погледнете во точка 4.3). Во една студија кај 14 здрави волонтери, истовремената администрација на кларитромицин и терфенадин резултираше со двократно или трократно зголемување на серумското ниво на киселиот метаболит на терфенадин и пролонгација на QT интервалот, што не доведе до некакво клинички забележително дејство. Слични дејства беа забележани при истовремена администрација на астемизол и други макролиди.

Ерготамин/дихидроерготамин

Постмаркетиншките извештаи покажуваат дека ко-администрацијата на кларитромицин со ерготамин или дихидроерготамин беше поврзана со акутна ергот токсичност карактеризирана со вазоспазам и исхемија на екстремитетите и другите ткива, вклучувајќи го и централниот нервен систем. Истовремена администрација на кларитромицин и овие лекови е контра-

индицирана (погледнете во точка 4.3).

Перорален мидазолам

Кога мидазолам се ко-администрира со таблети кларитромицин (500 mg два пати дневно), AUC на мидазолам се зголеми 7-пати по перорална администрација на мидазолам. Истовремена перорална администрација на мидазолам и кларитромицин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

HMG-CoA Редуктаза Инхибитори (статици)

Истовремена употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3), затоа што овие статини екстензивно се метаболизираат преку CYP3A4 и истовремениот третман со кларитромицин ја зголемува нивната концентрација во плазмата со што се зголемува ризикот за миопатија (вклучувајќи рабдомиолиза). Извештаи за рабдомиолиза беа добиени за пациенти кои земале кларитромицин заедно со овие статини. Доколку третманот со кларитромицин не може да се избегне, ловастатин или симвастатин мора да се прекинат за време на терапијата со кларитромицин.

Потребна е претпазливост при препишување на кларитромицинот со статини. Во случаи кога не може да се избегне истовремената употреба на кларитромицин со статини, се препорачува препишување на најниската регистрирана доза на статинот. Може да се употреби и статин кој не е зависен од CYP3A метаболизмот (како флувастатин). Пациентите треба да се следат заради знаци и симптоми на миопатија.

Дејства на другите лекови врз кларитромицин

Лековите кои се индуктори на CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, кантарион) можат да го индуцираат метаболизмот на кларитромицинот. Ова може да резултира со субтерапевско ниво на кларитромицин што води до негова намалена ефикасност. Исто така, може да биде неопходно следење на нивото на CYP3A4 индукторот во плазмата кое може да се зголеми поради инхибицијата на CYP3A4 од кларитромицинот (погледнете и во информациите за администрираниот CYP3A4 инхибитор). Истовремената администрација на рифабутин и кларитромицин резултираше со зголемување на нивото на рифабутин и намалување на нивото на кларитромицин во серумот, заедно со зголемен ризик за увеитис.

За следните лекови е познато или постои сомнеж дека влијаат врз концентрации на кларитромицин во циркулацијата. Може да има потреба од прилагодување на дозирањето на кларитромицинот или алтернативна терапија.

Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

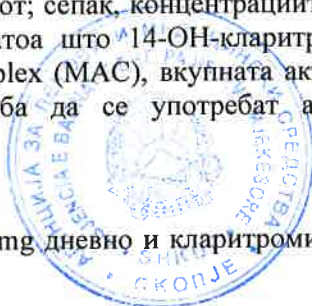
Силните индуктори на цитохром P450 метаболниот систем како што се ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, може да го забрзаат метаболизмот на кларитромицинот и на тој начин да го намалат нивото на кларитромицин во плазмата, а да го зголемат на 14-ОН-кларитромицинот, метаболит кој исто така е микробиолошки активен. Микробиолошките дејства на кларитромицинот и 14-ОН-кларитромицинот се различни за различни бактерии, затоа очекуваното терапевтско дејство може да се наруши при истовремена администрација на кларитромицинот со ензимски индуктори.

Етравирин

Етравиринот ја намали изложеноста на кларитромицинот; сепак, концентрациите на активниот метаболит, 14-ОН-кларитромицин, беа зголемени. Затоа што 14-ОН-кларитромицинот има намалена активност против *Mycobacterium avium* complex (MAC), вкупната активност против овој патоген може да се промени, па затоа треба да се употребат алтернативи на кларитромицинот за третман на MAC.

Флуконазол

Истовремената администрација на флуконазол од 200 mg дневно и кларитромицин од 500 mg



два пати дневно кај 21 здрави волонтери доведе до зголемувања на просечната минимална концентрација на кларитромицин (C_{min}) во состојба на рамнотежа (steady-state) и на AUC вредноста од 33% и 18%, соодветно. Рамнотежните концентрации на активниот метаболит 14-ОН-кларитромицин не беа сигнификантно засегнати при истовремена администрација со флуконазол. Не е потребно прилагодување на дозирањето на кларитромицин.

Ритонавир

Една фармакокинетска студија покажа дека истовремената администрација на ритонавир од 200 mg на секои осум часа и кларитромицин од 500 mg на секои 12 часа резултираше со забележителна инхибиција на метаболизмот на кларитромицинот. Вредноста на C_{max} на кларитромицинот се зголеми за 31%, C_{min} се зголеми за 182% и AUC се зголеми за 77% при истовремена администрација на ритонавир. Беше забележана целосна инхибиција на формирањето на 14-ОН-кларитромицин. Поради големиот терапевтски индекс на кларитромицинот, не е потребно намалување на дозата кај пациентите со нормална бубрежна функција. Сепак, кај пациентите со бубрежни нарушувања се препорачуваат следните прилагодувања на дозите: за пациенти со CL_{CR} 30 до 60 ml/min дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%, за пациенти со $CL_{CR} < 30$ ml/min дозата на кларитромицин треба да се намали за 75%. Дози на кларитромицин поголеми од 1 gm/дневно не треба да се администрираат истовремено со ритонавир.

Слични прилагодувања на дозите потребни се кај пациентите со намалена бубрежна функција кога ритонавир се употребува како фармакокинетски поттикнувач со други ХИВ протеаза инхибитори, вклучувајќи ги атазанавир и саквинавир (погледнете во точката подолу за двонасочни интеракции).

Дејство на кларитромицинот врз другите лекови

СYP3A-базирани интеракции

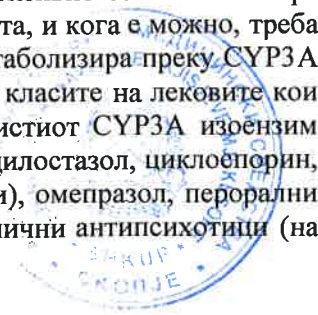
Администрацијата на кларитромицинот за кого е познато дека го инхибира СYP3A заедно со лек кој примарно се метаболизира преку СYP3A може да биде поврзана со зголемувања на концентрациите на лековите кои може да ги зголемат или да ги продолжат и терапевтските и несаканите дејства на истовремено земениот лек.

Употребата на кларитромицин е контраиндицира кај пациенти кои примаат СYP3A субстрати како: астемизол, цисаприд, домперидон, пимозид и терфенадин поради ризикот од пролонгација на QT интервалот и кардијална аритмија, вклучително вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација, и *torsades de pointes* (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Употребата на кларитромицин е исто така контраиндицирана со ергот алкалоиди, перорален мидазолам, HMG-CoA редуктаза инхибитори метаболизирани претежно преку СYP3A4 (на пример ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор, ивабрадин и ранолазин (погледнете во точка 4.3).

Истовремена администрација на кларитромицин со ломитапид е контраиндицирана како резултат од потенцијално значајно зголемување на трансминазите (погледнете во точка 4.3).

Потребна е претпазливост доколку кларитромицин се ко-администрира со други лекови за кои е познато дека се СYP3A ензимски супстрати, особено ако СYP3A супстратот има тесен безбедносен профил (како карбамазепин) и/или кога супстратот екстензивно се метаболизира под дејство на овој ензим. Може да се смета на прилагодување на дозата, и кога е можно, треба да се следи внимателно концентрацијата на лекот кој примарно се метаболизира преку СYP3A кај пациенти кои истовремено примаат кларитромицин. Лековите или класите на лековите кои е познато или за кои се сомневаме дека се метаболизираат преку истиот СYP3A изоензим вклучително (но оваа листа не е целосна) алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дисопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенски), омепразол, перорални антикоагуланти (на пример варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипични антипсихотици (на



пример кветиапин), кинидин, рифабутин, силденафил, сиролimus, такролимус, триазолам и винбластин.

Лекови кои имаат интеракции со слични механизми преку други изозими во склоп на цитохром P450 системот вклучуваат фенитоин, теофилин и валпроат.

Перорални антикоагуланси кои директно делуваат (DOAC)

DOAC дабигатран и едоксабан се субстрат на ефлукс транспортерот P-гр. Ривароскабан и апиксабан се метаболизираат преку CYP3A4 и се исто така субстрати за P-гр. Потребна е претпазливост кога кларитромицин се ко-администрира со овие лекови, особено кај пациенти со висок ризик за крварење (погледнете во точка 4.4).

Антиаритмици

Постојат постмаркетиншки извештаи за појава на torsades de pointes при истовремена употреба на кларитромицин и кинидин или дисопирамид. Потребно е следење на електрокардиограмите заради пролонгација на QT интервалот за време на ко-администрацијата на кларитромицин со овие лекови. Потребно е следење на серумското ниво на кинидин и дисопирамид за време на терапијата со кларитромицин.

Постојат постмаркетиншки извештаи за хипогликемија при истовремена администрација на кларитромицин и дисопирамид. Според тоа, потребно е следење на нивото на шеќер во крвта при ко-администрација на кларитромицин и дисопирамид.

Хидрохлорокин и хлорокин

Кларитромицин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои ги примаат овие лекови за кои е познато дека го пролонгираат QT интервалот поради потенцијалот да предизвика кардијална аритмија и сериозни несакани кардиоваскуларни дејства.

Перорални хипогликемични лекови/инсулин

Со одредени хипогликемични лекови, како што се натеглинид и репаглинид, можна е инхибиција на CYP3A ензимот од страна на кларитромицинот што може да предизвика хипогликемија при негова истовремена употреба. Се препорачува внимателно следење на глукозата.

Омепразол

Кларитромицинот (500 mg на секои 8 часа) беше даван во комбинација со омепразол (40 mg дневно) кај здрави возрасни лица. Рамнотежните концентрации на омепразолот во плазмата беа зголемени (C_{max} , AUC_{0-24} , и $t_{1/2}$ зголемени за 30%, 89% и 34%, соодветно) при истовремена администрација на кларитромицин. Просечната 24-часовна гастрична pH вредност беше 5,2 кога омепразолот беше администриран сам и 5,7 кога омепразолот беше администриран заедно со кларитромицин.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Секој од овие фосфодиестераза инхибитори се метаболизираат, барем делумно, преку CYP3A и CYP3A може да биде инхибирана со истовремена администрација на кларитромицин. Ко-администрацијата на кларитромицин со силденафил, тадалафил или варденафил веројатно ќе резултира со зголемена изложеност на фосфодиестеразниот инхибитор. Потребно е намалување на дозата на силденафил, тадалафил и варденафил кога овие лекови се администрираат истовремено со кларитромицин.

Теофилин, карбамазепин

Резултатите од клиничките студии покажуваат дека постои мало, но статистички сигнификантно ($p \leq 0,05$) зголемување на циркулирачките нивоа на теофилин или карбамазепин кога било кој од овие лекови беше администриран истовремено со кларитромицин. Може да е потребно намалување на дозата.



Толтеродин

Примарниот пат на метаболизирање на толтеродинот е преку 2D6 изоформот на цитохром P450 (CYP2D6). Сепак, во една подгрупа од популацијата без CYP2D6, идентификуваниот начин на метаболизирање е преку CYP3A. Во оваа подгрупа, инхибицијата на CYP3A резултира со сигнификантно повисоки серумски концентрации на толтеродин. Може да биде потребно намалување на дозата на толтеродин во присуство на CYP3A инхибитори, како што е кларитромицинот, кај популацијата на CYP2D6 слаби метаболизери.

Триазолобензодиазепини (алпразолам, мидазолам, триазолам)

Кога мидазолам беше администриран заедно со кларитромицинот таблети (500 mg два пати дневно), AUC вредноста на мидазолам беше зголемена за 2,7 пати по интравенска администрација на мидазолам и 7 пати по перорална администрација. Истовремената администрација на перорален мидазолам и кларитромицин треба да се избегнува. Во случај на ко-администрација на интравенски мидазолам со кларитромицин, потребно е внимателно следење на пациентот за да се овозможи прилагодување на дозата. Истите мерки на претпазливост треба да се превземат и кај другите бензодиазепини кои се метаболизираат преку CYP3A, вклучувајќи ги триазолам и алпразолам. За бензодиазепините кои не зависат од CYP3A за нивната елиминација (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинички значајна интеракција со кларитромицин не е веројатна.

Постојат постмаркетиншки извештаи за интеракции помеѓу лековите и дејствата врз ЦНС (поспаност и конфузија) при истовремена употреба на кларитромицин и триазолам. Се препорачува следење на пациентите заради можни фармаколошки дејства врз ЦНС.

Кортикостероиди

Потребна е претпазливост при истовремена употреба на кларитромицин со системски и инхалациони кортикостероиди кои примарно се метаболизираат од CYP3A како резултат на потенцијалот за зголемување на системската експозиција на кортикостероиди. Доколку дојде до истовремена употреба, пациентите треба внимателно да се следат за несакани реакции од системски кортикостероиди.

Други интеракции со лекови

Аминогликозиди

Потребна е претпазливост при истовремена администрација на кларитромицин со други ототоксични лекови, особено со аминогликозиди (погледнете во точка 4.3 и 4.4)

Колхицин

Колхицинот е супстрат и на CYP3A и на ефлуксниот транспортер, P-гликопротеин (Pgp). Познато е дека кларитромицинот и другите макролиди ги инхибираат CYP3A и Pgp. При истовремена администрација на кларитромицинот и колхицинот, инхибицијата на Pgp и/или CYP3A од страна на кларитромицин може да доведе до зголемена изложеност на колхицин. Потребно е следење на пациентите заради клинички симптоми на токсичност од колхицин (погледнете во точка 4.4).

Дигоксин

Се смета дека дигоксинот е супстрат за ефлуксниот транспортер, P-гликопротеин (Pgp). Познато е дека кларитромицинот го инхибира Pgp. Кога кларитромицинот се администрира заедно со дигоксин, инхибицијата на Pgp од страна на кларитромицинот може да доведе до зголемена изложеност на дигоксинот. Покачени серумски концентрации на дигоксин кај пациенти кои земаат кларитромицин и дигоксин истовремено беа забележани и при постмаркетиншките извештаи. Некои пациенти покажаа клинички знаци кои одговараат на токсичност на дигоксин, вклучувајќи потенцијално фатални аритмии. Потребно е внимателно следење на серумските концентрации на дигоксин кај пациенти кои истовремено земаат кларитромицин и дигоксин.



Зидовудин

Истовремената перорална администрација на кларитромицин таблети и зидовудин кај ХИВ инфицирани возрасни пациенти може да доведе до намалување на рамнотежните (steady-state) концентрации на зидовудин. Кларитромицин влијае врз апсорпцијата на истовремено администрираниот перорален зидовудин, затоа оваа интеракција може да се избегне со овозможување на 4 часовен интервал помеѓу дозите на кларитромицин и зидовудин. Се чини дека оваа интеракција не се појавува кај педијатриски ХИВ инфицирани пациенти кои земаат суспензија кларитромицин со зидовудин или дидеоксиинозин. Оваа интеракција не е веројатна кога кларитромицинот се администрира преку интравенска инфузија.

Фенитоин и валпроат

Постојат спонтани или објавени извештаи за интеракции на CYP3A инхибитори, вклучувајќи го и кларитромицинот, со лекови кои се смета дека не се метаболизираат преку CYP3A (како фенитоин и валпроат). Се препорачуваат одредувања на серумските нивоа на овие лекови при нивна администрација со кларитромицин. Беа забележани покачени серумски нивоа.

Двонасочни интеракции со лекови

Атазанапир

И кларитромицинот и атазанавирот се супстрати и инхибитори на CYP3A и постојат докази за двонасочна интеракција. Истовремената администрација на кларитромицин (500 mg два пати дневно) со атазанавир (400 mg еднаш дневно) резултираше со двократно зголемување на изложеноста на кларитромицин и 70% намалување на изложеноста на 14-ОН-кларитромицин, со 28% зголемување на AUC вредноста на атазанавир. Поради големиот терапевтски индекс на кларитромицинот, не е потребно намалување на дозата кај пациенти со нормална бубрежна функција. Кај пациентите со умерена бубрежна функција (креатинин клиренс 30 до 60 ml/min), дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%. Кај пациентите со креатинин клиренс < 30 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за 75% со употреба на соодветната формулација на кларитромицин. Дозите на кларитромицин поголеми од 1000 mg дневно не треба да се администрираат истовремено со протеаза инхибитори.

Блокатори на калциумови канали

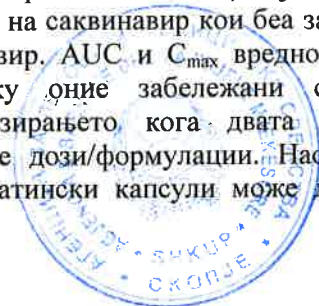
Потребна е претпазливост при истовремена администрација на кларитромицин и блокатори на калциумовите канали кои се метаболизираат преку CYP3A4 (како верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради ризикот за хипотензија. Концентрациите на кларитромицин во плазмата и на блокаторите на калциумови канали може да се зголемат поради интеракцијата. Кај пациентите кои истовремено земаат кларитромицин и верапамил, беше забележана хипотензија, брадиаритмии и лактична ацидоза.

Итраконазол

И кларитромицинот и итраконазолот се супстрати и инхибитори на CYP3A што води до двонасочна интеракција. Кларитромицинот може да го зголеми нивото на итраконазол во плазмата, додека итраконазолот може да го зголеми нивото на кларитромицин во плазмата. Пациентите кои истовремено земаат итраконазол и кларитромицин треба внимателно да се следат заради знаци и симптоми на зголемено или модифицирано фармаколошко дејство.

Саквинавир

И кларитромицинот и саквинавирот се супстрати и инхибитори на CYP3A и постојат докази за двонасочна интеракција. Истовремената администрација на кларитромицин (500 mg два пати дневно) и саквинавир (меки желатински капсули, 1200 mg три пати дневно) кај 12 здрави волонтери резултираше со steady-state AUC и C_{max} вредности на саквинавир кои беа за 177% и 187% повисоки отколку оние забележани само со саквинавир. AUC и C_{max} вредностите на кларитромицин беа приближно 40% повисоки отколку оние забележани само со кларитромицин. Не е потребно прилагодување на дозирањето кога двата лека се администрираат заедно ограничено време во испитуваните дози/формулации. Наодите од студиите за интеракции во кои беа употребени меки желатински капсули може да не ги



претставуваат дејствата забележани при употреба на тврдите желатински капсули на саквинавир. Наодите од студиите за интеракции спроведени само со саквинавир може да не ги претставуваат дејствата забележани при саквинавир/ритонавир терапијата. Кога саквинавир се администрира заедно со ритонавир, треба да се земат во предвид потенцијалните дејства на ритонавир врз кларитромицин.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Не се спроведени студии кај жени за штетните дејства на кларитромицинот при бременост. Врз основа на различните резултати добиени од студиите кај животни, искуството кај луѓе не може да се исклучи можноста за несакани дејства врз ембриофеталниот развој. Некои обсервациони студии кои ја евалуираат експозицијата на кларитромицин за време на првиот и вториот триместар од бременоста е пријавено дека го зголемуваат ризикот за спонтан абортус во споредба кога не се употребуваат антибиотици или кога се употребуваат други антибиотици во истиот период. Достапните епидемиолошки студии за ризикот од големи конгенитални малформации при употреба на макролиди, вклучително и кларитромицин, за време на бременост обезбедуваат спротиставени резултати. Според тоа, не се препорачува употреба за време на бременоста без претходна внимателна проценка на користа наспроти ризиците.

Доење

Не е утврдена безбедноста на кларитромицинот за употреба при доење. Кларитромицинот се излачува во мајчиното млеко во мали количини. Се проценува дека доенче кое било само доено ќе добие приближно 1,7% од дозата на кларитромицин која е прилагодена во однос на тежината за мајката; па затоа мајките не треба да дојат за време на терапијата.

Плодност

Кај стаорци, студиите за плодност не покажаа било каков доказ за штетни дејства (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Нема податоци за дејството на кларитромицинот врз способноста за возење или ракување со машини. Треба да се има во предвид потенцијалот за појава на зашеметеност, вртоглавица, конфузија и дезориентација кои може да јават при употреба на лекот.

4.8 Несакани дејства

а) Безбедносен профил

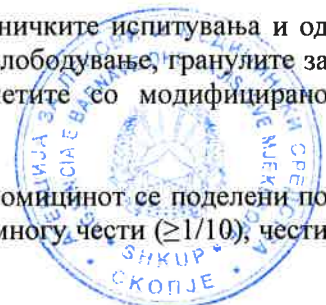
Најчести и вообичаени несакани дејства поврзани со терапијата со кларитромицин и кај возрасни и кај педијатриската популација се стомачна болка, дијареа, гадење, повраќање и нарушување на сетилото за вкус. Овие несакани дејства вообичаено се со благ интензитет и конзистентни со познатиот безбедносен профил на макролидните антибиотици (погледнете во делот б од точката 4.8).

Не беше забележана значајна разлика во инциденцата на овие гастроинтестинални несакани дејства за време на клиничките испитувања помеѓу популацијата на пациенти со или без претходно постоечки микобактериски инфекции.

б) Збирен приказ на несаканите дејства

Следната табела ги покажува несаканите дејства забележани во клиничките испитувања и од постмаркетиншкото искуство со кларитромицин таблетите со брзо ослободување, гранулите за перорална суспензија, прашокот за раствор за инјекции и таблетите со модифицирано ослободување.

Дејствата кои се сметаа дека се барем веројатно поврзани со кларитромицинот се поделени по класи на органски системи и честота на употреба, на следната шема: многу чести ($\geq 1/10$); чести



($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$) и непознати (несакани дејства од постмаркетиншкото искуство; не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите на честота, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност кога сериозноста може да се процени.

	Чести	Помалку чести	Непознати
Инфекции и инфестации		кандидијаза, гастроентеритис ¹ , инфекција ² , вагинална инфекција	псевдомембранозен колитис, црвен ветар
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		леукопенија, неутропенија ³ , тромбоцитемија ² , еозинофилија ³	агранулоцитоза, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем ⁴		хиперсензитивност	анафилактична реакција, ангиоедем
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		анорексија, намален апетит	
Психијатриски нарушувања	несоница	анксиозност, нервоза ²	психотично нарушување, конфузија, деперсонализација, депресија, дезориентација, халуцинации, абнормални соништа
Нарушувања на нервниот систем	променет осет за вкус, главоболка,	зашеметеност, поспаност ⁵ , тремор	конвулзии, недостаток на осет за вкус, паросмија, аносмија, парестезија
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт		вертиго, нарушен слух, тинитус	Глувост
Кардијални нарушувања		пролонгација на QT интервалот на електрокардиограмот ⁶ , палпитации	“torsades de pointes” ⁷ , вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација ⁷
Васкуларни нарушувања			хеморагија ⁸
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		епистакса ¹	
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа ⁸ , повраќање, диспепсија, гадење, абдоминална болка	гастроезофагеална рефлуксна болест ¹ , гастритис, прокталгија ¹ , стоматитис, глоситис, надуеност на стомакот ³ , констипација, сува уста, подригнување, флатуленција	акутен панкреатитис, обезбојување на јазикот, обезбојување на забите
Хепатобилијарни нарушувања	абнормални тестови за црнодробната функција	холестаза ³ , хепатитис ³ , покачена аланин аминотрансфераза, покачена аспартат аминотрансфераза, покачена гама	хепатална слабост ⁹ , хепатоцелуларна жолтица

		глутамилтрансфераза ³	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	исип, хиперхидроза	пруритус, уртикарија, макулопапуларен исип ²	Сериозни кутани несакани реакции (SCAR) (на пример акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP)), Stevens-Johnson синдром ⁴ , токсична епидермална некролиза ⁴ , исип од дејството на лекот со еозинофилија и системски симптоми, акни
Мускулно-скелетни и нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		мускулни спазми ² , мијалгија ¹	рабдомиолиза ^{1, 10} , миопатија
Ренални и уринарни нарушувања			бубрежна слабост, интерстицијален нефритис
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		малаксаност ³ , пирексија ² , астенија, градна болка ³ , морници ³ , замор ³	
Испитувања		покачена алкална фосфатаза во крвта ³ , покачена лактат дехидрогеназа во крвта ³	покачен INR ⁷ , пролонгирано протромбинско време ⁷ , абнормална боја на урината

¹ несакани дејства забележани само за таблетите со модифицирано ослободување

² несакани дејства забележани само за гранулите за перорална суспензија

³ несакани дејства забележани само за таблетите со брзо ослободување

^{4, 6, 8, 9} погледнете во точка а)

^{5, 7, 10} погледнете во точка с)

в) Опис на одбрани несакани дејства

Во некои од извештаите за рабдомиолиза, кларитромицинот беше администриран истовремено со статини, фибрати, колхицин или алопуринол (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Постојат постмаркетиншки извештаи за интеракции со лековите и дејствата на ЦНС (како поспаност и конфузија) при истовремена употреба на кларитромицин и триазолам. Се препорачува следење на пациентот заради зголемени ЦНС фармаколошки дејства (погледнете во точка 4.5).

Постојат ретки извештаи присуство на кларитромицин таблети со модифицирано ослободување во столицата, од кои повеќето се појавиле кај пациенти со анатомски (вклучувајќи илеостомија или колостомија) или функционални гастроинтестинални нарушувања со скратени ГИ транзитни времиња. Во неколку извештаи, остатоци од таблетите се појавија при присуство на на дијареа. Се препорачува пациентите кои ќе забележат остаток од таблетата во столицата и немаат подобрување на нивната состојба да преминат на друга формулација на кларитромицин (како суспензија) или друг антибиотик.

Посебна популација: несакани реакции кај имунокомпромитирани пациенти (погледнете во

точка е).

г) Педијатриски популации

Клиничките испитувања беа спроведени со употреба на кларитромицин педијатриска суспензија кај деца на возраст од 6 месеци до 12 години. Според тоа, децата помали од 12 години треба да ја употребуваат кларитромицин педијатриската суспензија. Не се достапни доволно податоци за да се препорача дозен режим за употреба на кларитромицин IV формулацијата кај пациенти до 18 години.

Честотата, типот и тежината на несаканите дејства кај децата се очекува да бидат исти како кај возрасните.

д) Други посебни популации

Имунокомпромитирани пациенти

Кај пациенти со СИДА и други имунокомпромитирани пациенти третирани со високите дози на кларитромицин во тек на подолг временски период заради микобактериски инфекции, често беше тешко да се разликуваат несаканите дејства можно асоцирани со администрацијата на кларитромицин од постоечките знаци на ХИВ болеста или интеркурентната болест.

Кај возрасни пациенти, најчесто пријавувани несакани реакции од пациентите третирани со вкупни дневни дози од 1000 mg и 2000 mg кларитромицин беа: гадење, повраќање, нарушување на сетилото за вкус, стомачна болка, дијареа, исип, флатуленција, главоболка, констипација, нарушен слух, покачувања на серумската глутаминска оксалоцетна трансминаза (SGOT) и серумската глутаминска пируватна трансминаза (SGPT). Дополнителни несакани дејства со помала честота се диспнеа, несоница и сува уста. Инциденците беа компарабилни за пациентите третирани со 1000 mg и 2000 mg, но беа претежно околу 3 до 4 пати почести за оние пациенти кои примаа вкупни дневни дози од 4000 mg кларитромицин.

Кај овие имунокомпромитирани пациенти, проценките на лабораториските вредности беа направени со анализирање на оние вредности надвор од сериозно абнормалното ниво (односно екстремно висока или ниска граница) за наведениот тест. Врз основа на овие критериуми, приближно 2% до 3% од оние пациенти кои примаа 1000 mg или 2000 mg кларитромицин дневно имаа сериозно абнормално покачени нивоа на SGOT и SGPT и абнормално низок број на бели крвни клетки и тромбоцити. Помал процент од пациентите во овие две дозажни групи исто така имаа покачено Blood Urea Nitrogen ниво. Малку повисоки инциденци на абнормални вредности беа забележани кај пациентите кои примаа 4000 mg дневно за сите параметри освен белите крвни клетки.

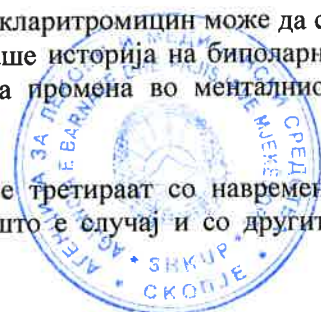
Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Извештаите покажуваат дека при внесување на големи количини на кларитромицин може да се очекуваат гастроинтестинални симптоми. Кај еден пациент кој имаше историја на биполарно растројство кој зема 8 грама на кларитромицин беше забележана промена во менталниот статус, параноидно однесување, хипокалемија и хипоксемија.

Несаканите дејства кои се последица на предозирање треба да се третираат со навремена елиминација на неапсорбиралиот лек и супортивни мерки. Како што е случај и со другите



макролиди, не се очекува дека хемодијализата и перитонеалната дијализа ќе влијаат врз серумското ниво на кларитромицин.

Доколку дојде до предозирање, треба да се прекине употребата на кларитромицин IV (прашок за раствор за инјектирање) и да се превземат сите други соодветни супортивни мерки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: макролиди, АТС код: J01FA09.

Механизам на дејство

Кларитромицинот е макролиден полусинтетски дериват на еритромицинот. Макролидите се врзуваат за Р местото на 50S рибозомската поединица и ја инхибираат синтезата на протеини. Ова резултира со прекин на нормалното функционирање на бактериската клетка. Поради многу варирачката структура на рибозомите на човечките клетки, макролидите не се врзуваат со овие рибозоми што веројатно е причината за ниската токсичност на макролидите кај луѓето. Кај одредени бактерии, хлорамфениколот и линкозамидите се врзуваат конкурентивно со макролидите за Р местата што резултира со антагонистичко дејство.

Покрај кларитромицинот, неговиот метаболит 14 хидроксикларитромицин е исто така ефикасен. Тој е два пати поефикасен против бактеријата *Haemophilus influenzae* од кларитромицинот.

Примарното дејство на макролидите е бактериостатско. Сепак, нивното дејство зависи од количината на макролидот, бројот на бактериите и фазата од животниот циклус на поединечните бактерии кога се дава антибиотикот. Како и другите макролиди, кларитромицинот може да има и бактерицидно дејство врз *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Досегашните испитувања со макролидите покажаа дека најдобар индикатор за предвидување на макролидната ефикасност е времето кога серумската концентрација на овој антибиотик е над минималната инхибиторна концентрација (MIC).

Антибактериска ефикасност

Кларитромицинот има бактериостатско и бактерицидно дејство врз бројни клинички сигнификантни Грам-позитивни и Грам-негативни бактерии, како аеробни, анаеробни или факултативни анаероби, други бактерии (микоплазми, уреоплазми, кламидија, легионела) и атипични микобактерии.

Табела 1: Бактерии осетливи на кларитромицин

Аеробни бактерии	
Грамм-позитивни бактерии	Грамм-негативни бактерии
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Bacillus</i> spp.	<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробни бактерии	
Грамм-позитивни бактерии	Грамм-негативни бактерии
<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Peptococcus</i> spp.	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	

<i>Propionibacterium acnes</i>	
Други микроорганизми	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Mycobacterium avium complex</i>	
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycobacterium chelonae</i>	
<i>Mycobacterium kansasii</i>	
<i>Mycobacterium xenopi</i>	
<i>Mycobacterium lepra</i>	

Бактериската осетливост на кларитромицинот се одредува по пат на стандардизирана постапка (NCCLS) врз основа на метод на дилуција. Бактеријата е осетлива на кларитромицин ако MIC е $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, а резистентна ако MIC е $\geq 8 \mu\text{g/ml}$. За стрептококи, вклучувајќи *Streptococcus pneumoniae*, границата на осетливост е при MIC $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$, а границата на резистентност при MIC $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* е осетлива ако MIC е $\leq 8 \mu\text{g/ml}$, а резистентна ако MIC е $\geq 32 \mu\text{g/ml}$.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Апсорпцијата на кларитромицинот од таблетите со модифицирано ослободување е успорена, но е еднаква на апсорпцијата од таблетите со брзо ослободување при еднакви дневни дози. Времето за постигнување на максимални концентрации е зголемено; при еднаш дневното дозирање со 500 mg изнесува приближно 7,5 часа за кларитромицин и 7,7 часа за неговиот метаболит, 14-хидроксикларитромицин. Максималните концентрации се донекаде пониски во споредба со администрацијата на таблетите со брзо ослободување. Рамнотежна состојба настанува за 3 дена. Биорасположивоста се намалува за 30% ако пациентот зема таблети со модифицирано ослободување на гладно, па затоа лекот треба да се зема за време на оброк.

Дистрибуција

Концентрацијата на кларитромицин во ткивата е околу 10 пати повисока од онаа во серумот. Високи концентрации се најдени во белите дробови (8,8 mg/kg), крајниците (1,6 mg/kg), носната слузница, кожата, плунката, алвеоларните клетки, спутумот и средното уво. Врзувањето на кларитромицинот за серумските протеини е мало и реверзибилно.

Метаболизам

Кларитромицинот се метаболизира во црниот дроб. Беа најдени најмалку 7 метаболити од кои најважен е 14-хидроксикларитромицин. Полуживотот при еднаш дневно дозирање од 500 mg е 5,5 часа за кларитромицинот и 9,3 часа за 14-хидроксикларитромицинот.

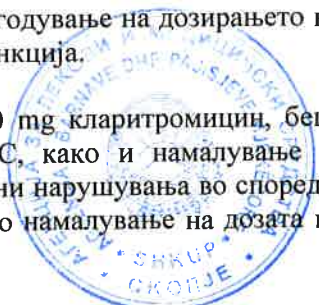
Елиминација

Околу 40% од кларитромицинот се излучува во урината и до 30% преку фецесот.

Влијание на возраста или болеста врз фармакокинетиката

Постари пациенти: Резултатите покажаа дека не е потребно прилагодување на дозирањето кај постарите пациенти освен кај оние со тешко нарушена бубрежна функција.

Влијание на болеста врз фармакокинетиката: По земање на 200 mg кларитромицин, беше забележано зголемување на максималната концентрација и AUC, како и намалување на елиминацијата на кларитромицинот кај пациентите со тешки ренални нарушувања во споредба со здравите волонтери. Овие резултати покажуваат дека е потребно намалување на дозата кај



пациентите со тешки ренални нарушувања. Според тоа, таблетите со модифицирано ослободување не се соодветни за пациенти чиј креатинин клиренс е помал од 0,5 ml/s (30 ml/min). Кај овие пациенти се препорачува давање на кларитромицин таблети со брзо ослободување во прилагодена доза.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност покажаа ниска токсичност на кларитромицинот кај лабораториските животни. Беа утврдени LD₅₀ вредности од 1,5 до повеќе од 5 g/kg по перорална администрација и од 0,7 до повеќе од 5 g/kg по парентерална администрација. Повторената администрација на многу високи дози покажа дека кларитромицинот има хепатотоксични и нефротоксични дејства и штетни дејства врз гастроинтестиналниот тракт.

Плодност, репродукција и тератогеност

Студиите изведени на стаорци во перорални дози до 125 mg/kg/на ден не демонстрираа доказ за несакани дејства врз плодноста кај машки или врз еструсниот циклус, плодноста, породувањето и бројот на живородени потомци кај женските стаорци. Студиите за перорална токсичност кај стаорци (Wistar и Sprague-Dawley), зајаци (New Zealand White) и циномоглус мајмуни не демонстрираше било каква тератогеност од кларитромицин во највисоки дози тествани до 1,5, 2,4 и 1,5 пати поголеми од MRHD за mg/m² база во соодветните животински видови. Сепак, слични студии кај Sprague-Dawley стаорците индицира ниска (6%) инциденца на кардиоваскуларни абнормалности и невообичаена позиција на органите при дози 150 mg/kg (1,5 пати од MRHD). Две студии кај глвци покажаа варијабилна инциденца (3–30%) на раздвоено непце ~5 пати од MRHD на mg/m² база за 60-kg индивидуи. Загубата на ембриони беше забележана кај мајмуни и зајаци, но само во нивоа на дози кои беа значајно токсични за мајките.

При неклиничките студии беа забележани дејства само при изложувања кои се смета дека доволно ја надминуваат изложеноста кај луѓето што укажува на мала значајност за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

натриум алгинат (E401)
натриум калциум алгинат
лактоза монохидрат
повидон
полисорбат 80 (E433)
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (E572)
талк (E553b)

Обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
талк (E553b)
жолт железо оксид (E172)
титаниум диоксид (E171)
пропилен гликол (E1520)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.



6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување, на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 7 таблети со модифицирано ослободување (1 блистер со 7 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

7 x 500 mg: 15-3505/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 12.10.2004

Датум на последната обнова: 06.10.2014

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

07/2024

