

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Fromilid – Фромилид 250 mg филм-обложени таблети
Fromilid – Фромилид 500 mg филм-обложени таблети
Fromilid – Фромилид 125 mg/5 ml гранули за перорална суспензија
Fromilid – Фромилид 250 mg/5 ml гранули за перорална суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 250 mg или 500 mg кларитромицин.

1 ml од Фромилид пероралната суспензија од 125 mg/5 ml содржи 25 mg кларитромицин
1 ml од Фромилид пероралната суспензија од 250 mg/5 ml содржи 50 mg кларитромицин.

Експципиенси на гранулите за перорална суспензија:

	гранули заа суспензија од 125 mg/5 ml	гранули заа суспензија од 250 mg/5 ml
сахароза	331,0 mg/ml	256,50 mg/ml

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложените таблети Фромилид од 250 mg и 500 mg се кафеникаво жолти, овални и биконвексни таблети.

Гранули за перорална суспензија.

Фромилид гранулите за перорална суспензија од 125 mg/5 ml се бели до жолтеникаво бели, мали гранули со различна големина и со мирис на банана.

Фромилид гранулите за перорална суспензија од 250 mg/5 ml се бели до приближно бели, мали гранули со различна големина и со мирис на портокал.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- инфекции на горниот респираторен тракт (тонзилофарингитис, акутен синуситис)
- инфекции на долниот респираторен тракт (акутен бактериски бронхитис, акутна егзацербација на хроничен бронхитис, вонболнички стекната пневмонија и атипична пневмонија) (погледнете во точка 4.4 и 5.1 во врска со Тестирањето на Осетливоста)
- инфекции на кожни и поткожни ткива со блага до умерена тежина (на пр. фоликулитис, целулитис, еризипелас) (погледнете во точка 4.4 и 5.1 во врска со Тестирањето на Осетливоста)
- акутен отитис медиум
- Ерадикација на *Helicobacter pylori* кај пациенти со дуоденален или гастричен улкус (секогаш во комбинација со други лекови).

Кларитромицин вообичаено е активен против следниве организми *in vitro*:



Грам-позитивни бактерии: *Staphylococcus aureus* (осетливи на метицилин); *Streptococcus pyogenes* (бета-хемолитични стрептококи од групата А); алфа-хемолитични стрептококи (група на виридани); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Грам-негативни бактерии: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

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

Други организми: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*.

Анаеробни бактерии: Осетливи на макролиди *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; видови на пептококи; видови на пептострептококи; *Propionibacterium acnes*.

Кларитромицинот има бактерицидно дејство против неколку соеви на бактерии. Овие организми вклучуваат *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Helicobacter pylori* и *Campylobacter spp.*

Активноста на кларитромицин против *H. pylori* е поголема при неутрална рН вредност отколку при кисела рН вредност.

Таблетите Фромилид се индицирани кај возрасни и деца на возраст од 12 години и постари. Гранулите за перорална суспензија Фромилид се индицирани кај деца на возраст од 6 месеци до 12 години.

Треба да се земат во предвид службените препораки за соодветна употреба на антибактериски лекови.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Таблетите не треба да се кршат. Тие треба да се проголтаат цели со доволно течност.

Дозирање

Пациенти со инфекции на респираторниот тракт/кожата и меките ткива.

На возрасни и деца на возраст над 12 години им се даваат таблети, обично 250 mg на секои 12 часа, која доза при тешки инфекции може да се зголеми до 500 mg на секои 12 часа. Вообичаеното времетраење на терапијата изнесува 6 до 14 дена.

Ерадикација на *H. pylori* кај пациенти со дуоденални улкуси (возрасни)

Вообичаеното времетраење на терапијата изнесува 6 до 14 дена.

Тројна терапија

Кларитромицин (500 mg) два пати дневно и лансопразол од 30 mg два пати дневно, треба да се дадат заедно со амоксицилин од 1000 mg два пати дневно.

Тројна терапија

Кларитромицин (500 mg) два пати дневно и лансопразол од 30 mg два пати дневно, треба да се дадат заедно со метронидазол од 400 mg два пати дневно.

Тројна терапија



Кларитромицин (500 mg) два пати дневно и омепразол од 40 mg два пати дневно, треба да се дадат заедно со амоксицилин од 1000 mg два пати дневно, или метронидазол од 400 mg два пати дневно.

Тројна терапија

Кларитромицин (500 mg) два пати дневно и омепразол од 20 mg два пати дневно, треба да се дадат заедно со доза на амоксицилин од 1000 mg два пати дневно.

Постари лица: Важат истите препораки како кај возрасните.

Педијатриска популација

Деца на возраст над 12 години: Важат истите препораки како кај возрасните.

На деца на возраст до 12 години им се дава пероралната суспензија, вообичаено во вкупна дневна доза од 15 mg/kg телесна тежина, поделена во две дози.

Клиничките испитувања биле спроведени со употреба на суспензијата на кларитромицин кај деца на возраст од 6 месеци до 12 години. Поради тоа, деца на возраст под 12 години треба да користат кларитромицин гранули за перорална суспензија.

Се препорачува децата да пијат течности по земањето на пероралната суспензија. Пероралната суспензија содржи мали гранули, кои не треба да се цвакаат, затоа што нивната содржина има горчлив вкус. За администрација е достапен перорален шприц градуиран од 1 ml до 5 ml на интервали од 0,2 ml и 1,25 ml. Еден полн шприц содржи 5 ml суспензија, која содржи 125 mg или 250 mg кларитромицин. По секоја употреба, шприцот треба да се исплакне со вода.

Дозирањето кај децата треба да се прилагоди според нивната телесна тежина. Во следната табела се дадени упатствата за дозирање:

Телесна тежина на детето	Доза во ml за перорална суспензија од 250 mg/5 ml (шприц)	Доза во ml за перорална суспензија од 125 mg/5 ml (шприц)	Доза во mg
33 kg	5 ml два пати на ден (1 шприц)	10 ml два пати дневно (2 шприца)	250 mg
24 kg	3,75 ml два пати дневно (¾ шприц)	7,5 ml два пати дневно (1½ шприц)	187,5 mg
16 kg	2,5 ml два пати дневно (½ шприц)	5 ml два пати дневно (1 шприц)	125 mg
8 kg	1,25 ml два пати дневно (¼ шприц)	2,5 ml два пати дневно (½ шприц)	62,5 mg

Вообичаеното времетраење на терапијата кај педијатриската популација изнесува 5 до 10 дена.

Пациенти со хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата при лесни и умерени хепатални нарушувања, ако постои нормална бубрежна функција.

Пациенти со ренално нарушување

Кај пациенти со ренално нарушување со креатинин клиренс помал од 30 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за една половина, односно на 250 mg еднаш дневно, или 250 mg два пати дневно, при потешки инфекции. Кај овие пациенти терапијата не треба да трае повеќе од 14 дена.

Реконституција на суспензијата



За реконституција на 60 ml суспензија (125 mg/5 ml или 250 mg/5 ml), потребни ви се 42 ml на прочистена вода или завриена и изладена вода. Протресете го шишенцето за да се ослободат гранулите. Додадете приближно ½ од потребното количество на вода. Веднаш добро протресете го шишенцето, за да се измеша целата содржина со водата, а потоа додадете го остатокот од водата. Веднаш потоа, повторно добро протресете го шишенцето. Реконституираната суспензија мора да ја достигне линијата означена на шишенцето.

Пероралната суспензија од 125 mg/5 ml претставува жолтеникава бела, хомогена суспензија со вкус на банана.

Пероралната суспензија од 250 mg/5 ml претставува жолтеникава бела суспензија со вкус на портокал, кој содржи подеднакво распоредени гранули со различна големина.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите, или на други макролидни антибиотици.

Истовремената администрација на кларитромицин и ерготамин или дихидроерготамин е контраиндицирана, бидејќи тоа може да доведе до ергот токсичност (погледнете во точка 4.5) Контраиндицирана е истовремена администрација на кларитромицин и перорален мидазолам (погледнете во точка 4.5).

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

Истовремената администрација на кларитромицин и било кој од следните лекови е контраиндицирана: астемизол, цисаприд, пимозид, домперидон, терфенадин, поради тоа што може да доведе до продолжување на QT интервалот и срцеви аритмии, вклучувајќи вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointe (погледнете во точка 4.4 и 4.5).

Кларитромицин не треба да им се дава на пациенти со историја на пролонгирање на QT интервалот (вродени или документирано стекнати QT пролонгирања) или вентрикуларна срцева аритмија, вклучувајќи и torsades de pointes (погледнете во точка 4.4 и 4.5).

Истовремената администрација со тикагрелор, ивабрадин или ранолазин е контраиндицирана.

Контраиндицирана е истовремена администрација на кларитромицин и ломитапид (погледнете во точка 4.5).

Кларитромицин не треба да се користи истовремено со HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици) кои се екстензивно метаболизирани од страна на CYP3A4, ловастатин или симвастатин, поради зголемениот ризик од појава на миопатија, вклучувајќи и рабдомиолиза. (погледнете во точка 4.5).

Како и со другите силни инхибитори на CYP3A4, кларитромицин не треба да се користи кај пациенти кои земаат колхицин (погледнете во точка 4.4 и 4.5).

Кларитромицин не треба да им се дава на пациенти со нарушувања на електролитите (хипокалемија или хипомагнеземија, поради можноста за ризик од пролонгирање на QT интервалот).

Кларитромицин не треба да се користи кај пациенти кои страдаат од тешка хепатална инсуфициенција во комбинација со ренално нарушување.



4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Употребата на било која антимикробна терапија, како што е терапијата со кларитромицин, за лекување на инфекција со *H. pylori* може да доведе до развој на организми отпорни на лекот.

Лекарот не треба да им го препишува кларитромицин на бремени жени без притоа внимателно да ги земе во предвид придобивките во однос на ризикот, особено во првите три месеци од бременоста (погледнете во точка 4.6).

Кларитромицинот главно се излачува преку црниот дроб. Затоа, треба да се внимава при администрација на антибиотикот кај пациенти со нарушена хепатална функција. Треба да се внимава и при администрирање на кларитромицин кај пациенти со умерено до тешко ренално нарушување. (погледнете во точка 4.2).

При употребата на кларитромицин забележана е појава на хепатална дисфункција, вклучително покачени хепатални ензими, и хепатоцелуларен и/или холестатски хепатитис, со или без присуство на жолтица. Овие хепатални нарушувања може да се сериозни и вообичаено се реверзибилни.

Пријавени се случаи на фатална хепатална инсуфициенција (погледнете во точка 4.8). До таква појава може да дојде кај некои пациенти што имале претходно постоечка болест на црниот дроб или можеби земале и други хепатотоксични лекови. Пациентите треба да се советуваат да го прекинат лекувањето и да се јават кај нивниот лекар доколку им се појават знаци и симптоми на хепатална болест, како што се анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или чувствителен абдомен.

Псевдомембранозен колитис бил пријавен со скоро сите антибактериски лекови, вклучувајќи ги и макролидите, и тој може да варира во сериозноста, од благи форми до форми опасни по живот. Била пријавена дијареја поврзана со *Clostridium difficile* (CDAD) при употребата на речиси сите антибактериски агенси, вклучувајќи го и кларитромицин, и таа може да варира од сериозна дијареја до фатален колитис. Третманот со антибактериски лекови ја менува нормалната флора на дебелото црево, што може да доведе до прекумерен раст на *C. difficile*. CDAD мора да се земе во предвид кај сите пациенти кои имаат дијареја по употребата на антибиотици. Потребно е водење на внимателна медицинска историја, поради тоа што било пријавено дека CDAD се јавува во текот на два месеци по администрацијата на антибактериски агенси. Затоа, треба да се земе во предвид прекинување на терапијата со кларитромицин без оглед на индикацијата. Треба да се изврши микробиолошка анализа и да се започне соодветен третман. Треба да се избегнуваат лекови кои ја инхибираат перисталтиката.

Постојат постмаркетиншки извештаи за токсичност на колхицин при истовремената употреба на кларитромицин и колхицин, особено кај постари лица, и некои од овие извештаи се однесуваат на пациенти со ренална инсуфициенција. Кај некои од овие пациенти биле пријавени и смртни случаи (погледнете во точка 4.5). Истовремената администрација на кларитромицин и колхицин е контраиндицирана кај пациенти со ренално или хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3).

Потребна е претпазливост во однос на истовремената администрација на кларитромицин и триазолобензодијазепини, како што се триазолам и мидазолам (погледнете во точка 4.5).

Кардиоваскуларни настани

Кај пациенти при терапијата со макролиди, вклучувајќи го и кларитромицин, биле забележани пролонгација на QT интервал, што предизвикува и дејства врз срцевата реполаризација кои доведуваат до ризик од развој на срцева аритмија и torsade de pointes, (погледнете во точка 4.8). Поради зголемениот ризик за пролонгација на QT интервалот и вентрикуларни аритмии



(вклучувајќи и torsade de pointes), употребата на кларитромицин е контраиндицирана: кај пациенти кои се на терапија со астемизол, цисаприд, домперидон, пимозид и терфенадин; кај пациенти кои имаат хипокалемија; и кај пациенти со историја на пролонгација на QT интервалот или вентрикуларна кардијална аритмија (погледнете во точка 4.3).
Кларитромицин треба да се употребува со претпазливост исто така кај:

- Пациенти со коронарна артериска болест, тешка срцева инсуфициенција, нарушувања на спроводливоста или клинички значајна брадикардија,
- Пациенти кои истовремено земаат други лекови поврзани со пролонгирање на QT интервалот различни од оние кои се контраиндицирни.

Епидемиолошките студии кои го испитуваат ризикот за несакани кардиоваскуларни исходи при употребата на макролиди, покажаа варијабилни резултати. Некои обсервациони студии идентификуваа редок краткотраен ризик за аритмија, миокарден инфаркт и кардиоваскуларен морталитет кој е асоциран со макролиди вклучително и кларитромицин. Значењето на овие наоди треба да е балансирано во однос на користа од терапијата кога се препишува кларитромицин.

Пневмонија: Со оглед на појавата на отпорност на *Streptococcus pneumoniae* во последно време на макролидите, важно е да се изврши тестирање на сензитивноста кога кларитромицин се препишува за вонболнички стекната пневмонија. За пневмонијата стекната во болница, кларитромицин треба да се користи во комбинација со дополнителни соодветни антибиотици.

Инфекции на кожата и меките ткива со блага до умерена тежина: Овие инфекции најчесто се предизвикани од *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, кои може да бидат отпорни на макролиди. Поради тоа, важно е да се изврши тестирање на сензитивноста. Во случаи кога не може да се користат бета-лактамските антибиотици (на пр. алергија), лек од прв избор може да бидат други антибиотици, како што е клиндамицин. Во моментот, се смета дека макролидите се ефикасни против некои инфекции на кожата и меките ткива, како што се оние предизвикани од *Corynebacterium minutissimum*, акни вулгарис и еризипелас, и во ситуации каде што не може да се користи пеницилинска терапија.

Во случај на тешки акутни реакции на преосетливост, како што е анафилакса, тешки кожни несакани реакции (SCAR) (пр. Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP) Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза, и осип на лекот попатен со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)), терапијата со кларитромицин треба веднаш да се прекине и итно да се започне со соодветна терапија.

Кларитромицин треба да се употребува претпазливо кога се администрира истовремено со лекови кои го индуцираат цитохром CYP3A4 ензимот (погледнете во точка 4.5).

Инхибитори на HMG-CoA редуктаза (статици): Истовремената употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3). Треба да се внимава при препишувањето на кларитромицин со други статини. Била пријавена појава на рабдомиолиза кај пациенти кои земале кларитромицин и статини. Пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на миопатија.

Во ситуации каде што истовремената употреба на кларитромицин со статини не може да се избегне, се препорачува статинот да се препише во најниските терапевтски дози. Може да се земе во предвид користење на статин кој не зависи од метаболизмот на CYP3A (на пример, флувастатин) (погледнете во точка 4.5).

Перорални хипогликемични лекови/инсулин: Истовремената употреба на кларитромицин и перорални хипогликемични лекови (како што се сулфонилуреите) и/или инсулин може да доведе до значителна хипогликемија. Се препорачува внимателно следење на нивоата на гликоза. (погледнете во точка 4.5)



Перорални антикоагуланси: Постои ризик од појава на сериозни хеморагии и значителни покачувања на меѓународниот нормализиран сооднос (INR) и протромбинското време, кога кларитромицин се администрира истовремено со варфарин (погледнете во точка 4.5). INR и протромбинските времиња треба да се следат на чести интервали, се додека пациентите се на истовремена терапија со кларитромицин и перорални антикоагуланси.

Потребна е претпазливост кога кларитромицин се ко-администрира со перорални антикоагуланси кои директно делуваат како што се дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особено кај пациенти со висок ризик за крварење (погледнете во точка 4.5).

Долготрајната употреба, како и со другите антибиотици, може да резултира до колонизација со зголемен број на резистентни бактерии и габи. Ако се појават суперинфекции, треба да се започне соодветна терапија.

Исто така, треба да се обрне внимание на можноста за вкрстена отпорност помеѓу кларитромицин и други макролидни лекови, како и линкомицин и клиндамицин.

Важни информации за некои од помошните состојки на лекот Фромилид

Фромилид гранулите за перорална суспензија за деца содржат сахароза и сорбитол (E420). Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза, гликозо-галактозна малапсорпција или инсуфициенција на сахароза-изомалтаза не треба да ги земаат овие лекови.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Употребата на следните лекови е строго контраиндицирана поради потенцијалот за појава на сериозни несакани дејства од интеракцијата со овие лекови:

Астемизол, цисаприд, домперидон, пимозид и терфенадин

Пријавени се зголемени нивоа на цисаприд кај пациенти кои примале истовремено кларитромицин и цисаприд. Ова може да резултира со пролонгирање на QT интервалот и срцеви аритмии, вклучувајќи вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes. Слични дејства биле забележани кај пациенти кои истовремено земале кларитромицин и пимозид (погледнете во точка 4.3).

Забележано е дека макролидите го менуваат метаболизмот на терфенадин, што резултира со зголемено ниво на терфенадин, кое повремено било асоцирано со срцеви аритмии, како што се пролонгирање 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 резултирала со двократно и трократно зголемување на серумското ниво на киселинскиот метаболит на терфенадин и со продолжување на QT интервалот, што не довело до било какво клиничко дејство. Слични дејства биле забележани при истовремената употреба на астемизол и други макролиди.

Ерготамин/дихидроерготамин

Пост-маркетиншките извештаи укажуваат дека истовремената администрација на кларитромицин со ерготамин или дихидроерготамин е поврзана со акутна ергот токсичност, која се карактеризира со вазоспазам и исхемија на екстремитетите и другите ткива, вклучувајќи го и централниот нервен систем. Истовремената администрација на кларитромицин и овие лекови е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

Перорална администрација на мидазолам

Кога мидазолам бил ко-администриран со таблетите кларитромицин (500 mg два пати дневно), AUC на мидазолам била зголемена за 7 пати по перорална администрација на мидазолам. Истовремената перорална употреба на мидазолам и кларитромицин е контраиндицирана. (погледнете во точка 4.3).



НМG-CoA редуктаза инхибитори (статици)

Истовремената употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3), поради тоа што овие статини екстензивно се метаболизираат од страна на CYP3A4 и истовремената терапија со кларитромицин ја зголемува нивната плазматска концентрација, што го зголемува ризикот од појава на миопатија, вклучувајќи рабдомиолиза. Биле добиени извештаи за рабдомиолиза кај пациенти кои земале кларитромицин истовремено со овие статини. Доколку терапијата со кларитромицин е неизбежна, терапијата со ловастатин или симвастатин мора да се прекине за време на терапијата со кларитромицин.

Треба да се внимава при препишување на кларитромицин со статини. Во ситуации каде што истовремената употреба на кларитромицин со статини не може да се избегне, се препорачува статинот да се препише во најниските терапевтски дози. Може да се земе во предвид користење на статин кој не зависи од метаболизмот на CYP3A (на пример, флувастатин). Пациентите треба да се следат за појава на знаци и симптоми на миопатија.

Ломитапид

Контраиндицирана е истовремена администрација на кларитромицин со ломитапид како резултат на потенцијално значајно зголемување на трансминазите (погледнете во точка 4.3).

Ефекти на други лекови врз кларитромицин

Лековите кои се индуктори на CYP3A (на пример, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, кантарион) може да го индуцираат метаболизмот на кларитромицин. Ова може да резултира со субтерапевтски нивоа на кларитромицин што доведува до намалена ефикасност. Покрај тоа, може да биде потребно следење на плазматските нивоа на индукторот на CYP3A, кои може да се зголемат поради инхибицијата на CYP3A од страна на кларитромицин. Истовремената администрација на рифабутин и кларитромицин резултирала со зголемување на нивоата на рифабутинот и намалување на серумските нивоа на кларитромицин, во комбинација со зголемен ризик од појава на увеитис.

За следните лекови се знае или постои сомневање дека влијаат на циркуирачките концентрации на кларитромицин; може да биде потребно прилагодување на дозата на кларитромицин или земање во предвид на алтернативни третмани.

Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Силните индуктори на метаболниот систем на цитохром P450, како што се ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, можат да го забрзаат метаболизмот на кларитромицин и со тоа да ги намалат плазматските нивоа на кларитромицин, истовремено зголемувајќи ги нивоата на 14-ОН-кларитромицин, метаболит кој е исто така микробиолошки активен. Поради тоа што микробиолошките дејства на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин се различни за различни бактерии, планираното терапевтско дејство може да биде нарушено за време на конкомитантната администрација на кларитромицин и ензимски индуктори.

Етравирин

Изложеноста на кларитромицин била намалена од страна на етравирин, Сепак, дошло до зголемување на концентрациите на активниот метаболит, 14-ОН-кларитромицин. Поради тоа што 14-ОН-кларитромицин има намалена активност против *Mycobacterium avium complex* (MAC), севкупната активност против овој патоген може да биде променета. Затоа, за терапија на MAC треба да се земат во предвид алтернативи на кларитромицин.

Флуконазол

Истовремена администрација на флуконазол 200 mg дневно и кларитромицин 500 mg два пати дневно кај 21 здрав волонтер довела до зголемување на просечната минимална концентрација на кларитромицин во стабилна состојба (C_{min}) и површина под кривата (AUC) од 33% и 18%, соодветно. Концентрациите на активниот метаболит 14-ОН-кларитромицин во стабилна



состојба не биле значително засегнати од истовремената администрација на флуконазол. Не е потребно прилагодување на дозата на кларитромицин.

Ритонавир

Една фармакокинетска студија покажала дека истовремената администрација на ритонавир 200 mg на секои осум часа и кларитромицин 500 mg на секои 12 часа резултирала со забележителна инхибиција на метаболизмот на кларитромицин. При истовремена употреба со ритонавир C_{max} на кларитромицин се зголемило за 31%, C_{min} се зголемило за 182%, а AUC се зголемила за 77%. Била забележана комплетна суштинска инхибиција на формирањето на 14-ОН-кларитромицин. Поради широкиот терапевтски прозорец на кларитромицин, кај пациенти со нормална бубрежна функција не треба да се намалува дозата. Сепак, кај пациенти со ренално нарушување треба да се земат во предвид следните прилагодувања на дозата: За пациенти со CL_{CR} од 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%. Дозите на кларитромицин поголеми од 1 g/ден не треба да се ко-администрираат со ритонавир.

Слични прилагодувања на дозата треба да се земат во предвид кај пациенти со намалена ренална функција кога ритонавир се користи како фармакокинетски засилувач заедно со други инхибитори на ХИВ протеаза, вклучувајќи ги и атазанавир и саквинавир (погледнете подолу во Двонасочни интеракции со лекови).

Ефекти на кларитромицин врз други лекови

Интеракции базирани на CYP3A

Истовремената администрација на кларитромицин, познат инхибитор на CYP3A, и лек кој примарно се метаболизира од страна на CYP3A, може да биде поврзана со зголемувања на концентрациите на лекот, кои би можеле да ги зголемат или продолжат терапевтските и негативните дејства на ко-администрираниот лек.

Употребата на кларитромицин е контраиндицирана кај пациенти кои ги примаат CYP3A субстратите астемизол, цисаприд, домперидон, пимозид и терфенадин како резултат од ризикот за пролонгација на QT интервалот и кардијални аритмии, вклучително вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација, и torsades de pointes (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Употребата на кларитромицин исто така е контраиндицирана со ергот алкалоиди, перорален мидазолам, HMG CoA редуктаза инхибитори кои претежно се метаболизираат преку CYP3A4 (на пример ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор, ивабрадин и ранолазин (погледнете во точка 4.3).

Потребна е претпазливост доколку кларитромицин се употребува заедно со други лекови за кои е познато дека се CYP3A ензимски субстрати, особено доколку CYP3A субстратот има тесен безбедносен профил (на пример карбамазепин) и/или субстратот екстензивно се метаболизира од овој ензим. Може да се смета на прилагодување на дозата, и кога е тоа можно, потребно е блиско следење на концентрациите во серумот на лековите кои примарно се метаболизираат преку CYP3A кај пациенти кои истовремено се на терапија со кларитромицин. Одредени лекови или класи на лекови за кои е познато или се смета дека се метаболизираат од истиот CYP3A изоензим вклучително (оваа листа не е целосна) алпрзолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дисопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенски), омепазол, перорални антикоагуланси (на пример варфарин, ривароксабан, апиксабан), атипични антипсихотици (на пример кветиапин), кинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, триазолам и винбластин.

Лековите кои имаат интеракција со слични механизми преку други изоензими во рамките на системот на цитохром P450 вклучуваат фенитоин, теофилин и валпроат.



Директно делувачки перорални антикоагуланти (DOACs)

DOAC дабигатран и едоксабан се супстрати за ефлуксниот транспортер P-гр. Ривароксабан и апиксабан се метаболизираат преку CYP3A4 и исто така се супстрати за P-гр. Потребна е претпазливост кога кларитромицин се ко-администрира со овие лекови особено кај пациенти кои се со висок ризик за крварење (погледнете во точка 4.4).

Антиаритмици

Постојат постмаркетиншки извештаи за torsades de pointes, која се појавувала при истовремената употреба на кларитромицин со кинидин или дисопирамид. При ко-администрацијата на кларитромицин со овие лекови треба да се следат електрокардиограмите за појава на пролонгација на QT интервалот. За време на терапијата со кларитромицин треба да се следат серумските нивоа на кинидин и дисопирамид.

Постојат постмаркетиншки извештаи за појава на хипогликемија при истовремената администрација на кларитромицин и дисопирамид. Поради тоа, при истовремена администрација на кларитромицин и дисопирамид треба да се следат нивоата на гликоза во крвта.

Хидрохлорокин и хлорокин

Кларитромицин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои ги примаат овие лекови за кои е познато дека го пролонгира QT интервалот како резултат на потенцијалот да индуцира кардијална аритмија и сериозни кардиоваскуларни несакани дејства.

Перорални хипогликемици/Инсулин

Со одредени хипогликемични лекови како што се натеглинид и репаглинид, може да дојде до инхибиција на CYP3A ензимот од страна на кларитромицин што може да предизвика хипогликемија при истовремената употреба. Се препорачува внимателно следење на нивоата на гликоза.

Омепразол

Кларитромицин (500 mg на секои 8 часа) им бил даван на здрави возрасни лица во комбинација со омепразол (40 mg на ден). При истовремена администрација на кларитромицин, концентрациите на омепразол во плазмата во стабилна состојба биле зголемени (C_{max} , AUC_{0-24} и $t_{1/2}$ се зголемиле за 30%, 89% и 34%, соодветно). Средната 24-часовна гастрична pH вредност изнесувала 5,2 кога омепразол бил администриран сам, и 5,7 кога омепразол бил ко-администриран со кларитромицин.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Секој од овие инхибитори на фосфодиестеразата се метаболизира, барем делумно, од страна на CYP3A, додека CYP3A може да биде инхибиран од истовремено администрирање на кларитромицин. Истовремената администрација на кларитромицин со силденафил, тадалафил или варденафил, најверојатно ќе резултира со зголемена изложеност на инхибиторите на фосфодиестеразата. Треба да се земат во предвид намалувања на дозите на силденафил, тадалафил и варденафил кога овие лекови се администрираат истовремено со кларитромицин.

Теофилин, карбамазепин

Резултатите од клиничките студии покажуваат дека имало скромно, но статистички значајно ($p \leq 0.05$) зголемување на циркуирачките нивоа на теофилин или карбамазепин кога некој од овие лекови бил администриран истовремено со кларитромицин. Може да биде потребно намалување на дозата.

Толтеродин

Примарниот пат на метаболизам на толтеродин е преку изоформот 2D6 на диохром P450 (CYP2D6). Сепак, во подгрупата на популација која не поседува CYP2D6, идентификуваниот метаболитен пат се одвива преку CYP3A. Во подгрупата на популација, инхибицијата на CYP3A



доведува со значително повисоки серумски концентрации на толтеродин. Кај популацијата на слаби метаболизатори на CYP2D6 може да биде потребно намалување на дозата на толтеродин во присуство на инхибитори на CYP3A, од типот на кларитромицин.

Триазолобензодијазепини (на пр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

Кога мидазолам бил ко-администриран со таблети кларитромицин (500 mg два пати дневно), дошло до 2,7-кратно зголемување на AUC на мидазолам по интравенска администрација на мидазолам, и до 7-кратно зголемување по перорална администрација. Треба да се избегнува истовремена администрација на перорален мидазолам и кларитромицин. Ако интравенозен мидазолам се администрира истовремено со кларитромицин, пациентот треба внимателно да се следи за да се овозможи прилагодување на дозата. Истите мерки на претпазливост, исто така, треба да се применуваат и за останатите бензодијазепини кои се метаболизираат од страна на CYP3A, вклучувајќи ги триазолам и алпразолам. За бензодијазепините чија што елиминација не е зависна од CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), постои многу мала веројатност за појава на клинички значајна интеракција со кларитромицин.

Постојат постмаркетиншки извештаи за интеракции на лекот и дејства на централниот нервен систем (ЦНС) (на пример, сомноленција и конфузија), при истовремена употреба на кларитромицин и триазолам. Се препорачува следење на пациентот за зголемени фармаколошки дејства на ЦНС.

Кортикостероиди

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

Други интеракции со лекови

Колхицин

Колхицинот е супстрат за CYP3A и за ефлуксниот транспортер, P-гликопротеин (Pgp). Кларитромицин и други макролиди се познати како инхибитори на CYP3A и Pgp. Кога кларитромицин и колхицин се администрираат заедно, инхибицијата на Pgp и/или CYP3A од страна на кларитромицин може да доведе до зголемена изложеност на колхицин. Пациентите треба да се следат за појава на клинички симптоми на токсичност на колхицин (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Дигоксин

Се смета дека дигоксинот е супстрат за ефлуксниот транспортер, P-гликопротеин (Pgp). Кларитромицинот е познат како инхибитор на Pgp. Кога кларитромицин и дигоксин се администрираат заедно, инхибицијата на Pgp од страна на кларитромицин може да доведе до зголемена изложеност на дигоксин. Зголемени серумски концентрации на дигоксин кај пациенти кои примале истовремено кларитромицин и дигоксин биле забележани и во постмаркетиншкото следење. Кај некои пациенти се развиле клинички знаци во согласност со токсичноста на дигоксин, вклучувајќи и потенцијално фатални аритмии. Концентрациите на дигоксин во серумот треба внимателно да се следат додека пациентите се на истовремена терапија со дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин

Истовремената орална администрација на таблети кларитромицин и зидовудин кај возрасни пациенти со ХИВ може да резултира со намалени концентрации на зидовудин во стабилна состојба. Поради тоа што кларитромицин ја нарушува апсорпцијата на ко-администрираниот орален зидовудин, оваа интеракција може во голема мера да се избегне со распоредување на дозите на кларитромицин и зидовудин за да се овозможи интервал од 4 часа помеѓу



администрацијата на секој лек. Оваа интеракција не се јавува кај педијатриски пациенти инфицирани со ХИВ кои земаат суспензија на кларитромицин со зидовудин или дидеоксинозин. Не постои голема веројатност да дојде до оваа интеракција кога кларитромицин се администрира преку интравенска инфузија.

Фенитоин и валпроат

Постојат спонтани или објавени извештаи за интеракции на CYP3A инхибитори, вклучувајќи го и кларитромицин, со лекови за кои не се сметало дека се метаболизираат од страна на CYP3A (на пример, фенитоин и валпроат). Се препорачуваат одредувања на серумските нивоа на овие лекови, кога се администрираат истовремено со кларитромицин. Биле пријавени зголемени серумски нивоа.

Двонасочни интеракции со лекови

Атазанавир

И кларитромицин и атазанавир се супстрати и инхибитори на CYP3A, и постојат докази за двонасочна интеракција со лековите. Истовремената администрација на кларитромицин (500 mg двапати дневно) со атазанавир (400 mg еднаш дневно) резултирала со 2-кратно зголемување на изложеноста на кларитромицин и 70% намалување на изложеноста на 14-ОН-кларитромицин, проследено со зголемување од 28% на AUC на атазанавир. Поради широкиот терапевтски прозорец на кларитромицин, не треба да се намалува дозата кај пациенти со нормална ренална функција. Кај пациенти со умерена ренална функција (креатинин клиренс од 30 до 60 ml/min), дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%. Кај пациенти со креатинин клиренс <30 ml/min, дозата на кларитромицин треба да се намали за 75%, со користење на соодветна формулација на кларитромицин. Дозите на кларитромицин поголеми од 1000 mg на ден не треба да се ко-администрираат со инхибитори на протеаза.

Блокатори на калциумови канали

Потребна е претпазливост при истовремената употреба на кларитромицин и блокатори на калциумови канали кои се метаболизираат од страна на CYP3A4 (на пример, верапамил, амлодипин, дилтиазем) поради ризикот од појава на хипотензија. Плазматските концентрации на кларитромицин, како и на блокаторите на калциумовите канали може да се зголемат поради интеракцијата. Кај пациентите кои земале истовремено кларитромицин и верапамил биле забележани хипотензија, брадиаритмии и млечна ацидоза.

Итраконазол

И кларитромицин и итраконазол се супстрати и инхибитори на CYP3A, што доведува до двонасочна интеракција со лековите. Кларитромицин може да ги зголеми плазматските концентрации на итраконазол, додека итраконазол може да ги зголеми плазматските концентрации на кларитромицин. Пациентите кои примаат истовремено итраконазол и кларитромицин треба да се следат за знаци или симптоми на зголемено или продолжено фармаколошко дејство.

Саквинавир

И кларитромицин и саквинавир се супстрати и инхибитори на CYP3A, и постојат докази за двонасочна интеракција на лековите. Истовремената употреба на кларитромицин (500 mg двапати на ден) и саквинавир (меки желатински капсули, 1200 mg три пати на ден) кај 12 здрави волонтери резултирала со вредности на AUC и C_{max} на саквинавир во стабилна состојба кои биле за 177% и 187% повисоки од оние за саквинавир даден како моно-терапија. Вредностите на AUC и C_{max} за кларитромицин биле приближно 40% повисоки од оние за кларитромицин даден како моно-терапија. Не е потребно прилагодување на дозата кога двата лека се ко-администрираат за ограничено време и при проучени дози/формулации. Наодите од студиите на интеракција со користење на формулација на меки желатински капсули, може да не ги прикажуваат ефектите кои се забележани при користење на тврдите желатински капсули саквинавир. Наодите од студиите на интеракција спроведени со саквинавир како моно-терапија може да не ги прикажуваат дејствата кои се забележани при користење на комбинирана

терапия со саквинавир/ритонавир. Кога саквинавир се ко-администрира со ритонавир, треба да се земат во предвид потенцијалните дејства на ритонавир на кларитромицин (погледнете во точка 4.5) .

Пациентите кои земаат перорални контрацептиви треба да се предупредат дека доколку дојде до појава на дијареја, повраќање или предвременно вонменструално крвање, постои можност за неуспешна контрацепција.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Не се спроведени студии кај жени за штетното дејство на кларитромицин за време на бременост. Врз основа на варијабилните резултати добиени кај студиите на животни и искуството кај луѓе, можност за несакани дејства врз ембриофеталниот развој не можат да се исклучат. Во некои обсервациски студии кои ја евалуираат експозицијата на кларитромицин за време на првиот и вториот триместар пријавен е зголемен ризик за спонтан абортус споредено доколку не се употребува антибиотик или се употребува друг антибиотик во истиот период. Достапните епидемиолошки студии за ризикот за големи конгенитални малформации со употребата на макролиди вклучително и кларитромицин за време на бременост прикажуваат конфликтни резултати. Затоа, употребата за време на бременост не се препорачува без претходно внимателно да се процени односот помеѓу ризикот и користа.

оене

Безбедноста на употребата на кларитромицин за време на доене на бебињата не е утврдена. Кларитромицин се излачува во мајчино млеко во мали количини. Се проценува дека новороденче кое се дои ќе прими приближно 1,7% од дозата на кларитромицин која е прилагодена во однос на телесната тажина за мајката. Поради тоа, мајките не треба да дојат за време на терапијата.

Плодност

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

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не постојат податоци за дејството на кларитромицин врз способноста за возење или ракување со машини. Пред пациентите да возат или да ракуваат со машини треба да го земат во предвид потенцијалот за вртоглавица, вертиго, конфузија и дезориентација, што може да се појават со лекот.

4.8 Несакани дејства

а) Преглед на безбедносниот профил

Најчестите и честите несакани дејства поврзани со терапијата со кларитромицин кај возрасни и педијатриски популации се болки во стомакот, дијареја, гадење, повраќање и промени на осетот за вкус. Овие несакани дејства вообичаено имаат слаб интензитет и се во согласност со познатиот безбедносен профил на макролидните антибиотици (погледнете во потточка б на точка 4.8).

Не постои значајна разлика во инциденцата на овие несакани гастроинтестинални дејства забележани во текот на клиничките испитувања помеѓу популацијата на пациенти со или без претходно постоечки микобактериски инфекции.

б) Табеларен приказ на несакани дејства

Следната табела ги прикажува несаканите дејства кои биле пријавени во клиничките испитувања и во постмаркетиншкото искуство со таблетите кларитромицин со брзо ослободување, гранулите за перорална суспензија, прашокот за раствор за инјекции, таблетите



со продолжено ослободување.

Дејствата за кои постои дури и минимално сомневање дека се поврзани со кларитромицин се прикажани според класата на системи на органи и честотата на појавување со користење на следната класификација: 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; нивната честота не може да се пресмета од достапните податоци).

Во рамките на секоја група на честота на појавување несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното, доколку сериозноста можела да биде проценета.

	Чести	Помалку чести	Многу ретки
Инфекции и инфестации		кандидијаза, гастроентеритис ¹ , инфекција ² , вагинална инфекција	псевдомембранозен колитис, еризипелас
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		леукопенија, неутропенија ³ , тромбоцитемија ² , еозинофилија ³	агранулоцитоза, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем ⁴		хиперсензитивност	анафилактички реакции, ангиоедем
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		анорексија, намален апетит	
Психијатриски нарушувања	несоница	анксиозност, нервоза ² ,	психотично нарушување, состојба на конфузија, деперсонализација, депресија, дезориентација, халуцинации, абнормални соништа
Нарушувања на нервниот систем	дисгезија, главоболка,	вртоглавица, поспаност ⁵ , тремор	конвулзии, агезија, паросмија, аносмија, парестезија
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт		вертиго, оштетен слух, тинитус	глувост
Кардијални нарушувања		продолжен QT интервал на електрокардиограм ⁶ , палпитации	torsades de pointes ⁶ , вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација ⁶
Васкуларни нарушувања			хеморагија ⁷
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		епистакса ¹	
Гастроинтестинални	дијареја ⁸ ,	гастроезофагеална рефлуксна	акутен.



нарушувања	повраќање, диспепсија, гадење, болки во стомакот	болест ¹ , гастритис, прокталгија ¹ , стоматитис, глоситис, абдоминална дистензија ³ , запек, сува уста, пождригнување, гасови	панкреатитис, дисколорација на јазикот, дисколорација на забите
Хепатобилијарни нарушувања	абнормален тест на функција на црн дроб	холестаза ³ , хепатитис ³ , зголемени нивоа на аланин аминотрансфераза, зголемени нивоа на аспартат аминотрансфераза, зголемени нивоа на гама-глутамилтрансфераза ³	хепатална инсуфициенција ⁹ , хепатоцелуларна жолтица
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	исип, хиперхидроза	пруритус, уртикарија, макулопапулозен исип ²	Сериозни несакани реакции на кожата (SCAR) (на пример акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP)), Stevens-Johnson-ов синдром ⁴ , токсична епидермална некролиза ⁴ , исип на лекот попатен со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), акни,
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		мускулни спазми ² , миалгија ¹	рабдомиолиза ^{1, 11} , миопатија
Ренални и уринарни нарушувања			ренална инсуфициенција, интерстицијален нефритис
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		слабост ³ , пирексија ² , астенија, болка во градите ³ , грозница ³ , замор ³	
Испитувања		зголемени нивоа на алкална фосфатаза во крвта ³ , зголемени нивоа на лактат дехидрогеназа во крвта ³	зголемен INR ⁷ , продолжено протромбинско време ⁷ , абнормална боја на урината

¹ Несакани дејства пријавени само за формулацијата на таблети со продолжено ослободување

² Несакани дејства пријавени само за формулацијата на гранули за перорална суспензија

³ Несакани дејства пријавени само за формулацијата на таблети со брзо ослободување

^{4, 6, 89} погледнете во потточка а)

^{5, 7, 10} погледнете во потточка в)

в) Опис на одредени несакани дејства



Во некои од извештаите за појава на рабдомиолиза, кларитромицин бил администриран истовремено со статини, фибрати, колхицин или алопуринол (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Постојат постмаркетиншки извештаи за интеракции на лекот и дејства врз централниот нервен систем (ЦНС) (на пример, поспаност и конфузија) при истовремена употреба на кларитромицин и триазолам. Се препорачува следење на пациентот за појава на зголемени фармаколошки ефекти на ЦНС (погледнете во точка 4.5).

Постојат ретки извештаи на појава на остатоци на кларитромицин таблетите со продолжено ослободување во столицата, од кои многу се појавиле кај пациенти со анатомски (вклучувајќи илеостома или колостома) или функционални гастроинтестинални заболувања со скратени ГИ транзитни времиња. Во неколку извештаи, остатоци од таблетите се појавиле со истовремена дијареја. За пациентите кои се соочуваат со остатоци од таблетите во столицата и кои немаат подобрување на нивната состојба, се препорачува да се префрлат на различна формулација на кларитромицин (на пример, суспензија) или на друг антибиотик.

Специјална популација: несакани дејства кај имунокомпромитирани пациенти (погледнете во потточка д).

г) Педијатриска популација

Клиничките испитувања биле изведени со користење на кларитромицин суспензијата за деца кај деца на возраст од 6 месеци до 12 години. Поради тоа, кај децата на возраст до 12 години треба да се користи кларитромицин суспензијата за деца. Не постојат доволно податоци за да се препорача режим на дозирање за употреба на формулацијата на интравенозен кларитромицин кај пациенти помлади од 18 години.

Фреквенцијата, видот и сериозноста на несаканите дејства кај децата се очекува да биде иста како и кај возрасните.

д) Други специјални популации

Имунокомпромитирани пациенти

Кај пациенти со СИДА и други имунокомпромитирани пациенти третирани за микобактериски инфекции со повисоки дози на кларитромицин во текот на долги временски периоди, често е тешко да се направи разлика помеѓу несаканите дејства кои се веројатно поврзани со администрацијата на кларитромицин, од основните симптоми на Хуманиот Имунодефициентен вирус (ХИВ) или интеркурентното заболување.

Кај возрасни пациенти, најчесто пријавени несакани дејства од страна на пациентите третирани со вкупна дневна доза на кларитромицин од 1000 mg и 2000 mg биле: гадење, повраќање, нарушен осет за вкус, абдоминална болка, дијареја, исип, флатуленција, главоболка, запек, нарушување на слухот, зголемени серумски нивоа на глутаминска оксалоацетична трансминаза (SGOT) и глутаминска пируват трансминаза (SGPT). Дополнително пријавени настани со ретка честота на појавување вклучуваат отежнато дишење, несоница и сува уста. Инциденците кај пациентите третирани со дози од 1000 mg и 2000 mg биле споредливи, но биле генерално за 3 до 4 пати почести кај пациентите што примале вкупна дневна доза на кларитромицин од 4000 mg.

Кај овие имунокомпромитирани пациенти, оценувањата на лабораториски вредности биле направени преку анализа на вредностите вон сериозно абнормалното ниво (т.е. екстремно висока или ниска граница) за одреден тест. Врз основа на овие критериуми, приближно 2% до 3% од пациентите што примале дневна доза на кларитромицин од 1000 mg или 2000 mg, имале сериозно абнормално зголемени нивоа на SGOT и SGPT и абнормално низок број на бели крвни зрнца и тромбоцити. Кај понизок процент на пациенти од овие две групи со различно дозирање, исто така се појавило зголемено ниво на уреа азот во крвта. Кај пациентите кои

примале доза од 4000 mg дневно била забележана малку повисока инциденца на абнормални вредности за сите параметри, освен за 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 укажуваат дека внесувањето на големи количини на кларитромицин може да предизвика појава на гастроинтестинални симптоми. Еден пациент кој имал историја на биполарно растројство и кој голтнал осум грама кларитромицин и покажал променет ментален статус, параноично однесување, хипокалемија и хипоксемија.

Несаканите дејства кои се карактеристични за предозирањето треба да се третираат по пат на брза елиминација на неапсорбиралиот лек и преку супортивни мерки. Како и со другите макролиди, серумското ниво на кларитромицин не се очекува дека ќе биде значително променето од хемодијализа или перитонеална дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антиинфективни лекови за системска употреба, макролиди, АТС код: J01FA09.

Механизам на дејство

Кларитромицин е антибиотик кој и припаѓа на групата на макролидни антибиотици. Неговото антибактериско дејство го искажува преку селективно врзување за 50s рибозомната под-единица на подложните бактерии, притоа спречувајќи ја транслокацијата на активирани аминокиселини. Тој ја инхибира интрацелуларната синтеза на протеини на осетливите бактерии. 14-хидрокс метаболитот на кларитромицин, производ на метаболизмот на првичната молекула, исто така поседува антимикубно дејство. Метаболитот е помалку активен од првичната молекула во однос на повеќето микроорганизми, вклучувајќи го *Mycobacterium spp.* Еден исклучок е *Haemophilus influenza*, каде што 14-хидрокс метаболитот е за два пати поактивен од првичната молекула.

Кларитромицин исто така поседува бактерицидно дејство против неколку соеви на бактерии.

Кларитромицин вообичаено е активен против следниве организми *in vitro*:

Грам-позитивни бактерии: *Staphylococcus aureus* (чувствителен на метицилин); *Streptococcus pyogenes* (бета-хемодитични стрептококи од групата А); алфа-хемолитични стрептококи (група на виридани); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Грам-негативни бактерии: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*; *Bordetella pertussis*; *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

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



Други организми: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Анаеробни бактерии: Осетливи на макролиди *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; видови на пептококи; видови на пептострептококи; *Propionibacterium acnes*.

Кларитромицинот исто така има бактерицидно дејство против неколку соеви на бактерии. Овие организми вклучуваат *H. influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus agalactiae*; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Helicobacter pylori* и *Campylobacter species*.

Гранични вредности на осетливост

Следните гранични вредности на осетливост се утврдени од страна на Европскиот комитет за тестирање на антимикробна осетливост (EUCAST).

Гранични вредности на осетливост (MIC, mg/L)		
Микроорганизми	Осетливи ($\leq$)	Резистентни ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus A, B, C and G</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus</i> група вирудани	НД	НД
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/L ¹	0,5 mg/L

¹ Граничните вредности на осетливост се дадени врз основа на вредностите на епидемиолошки пресеци cut-off (ECOFFs), кој што ги разликува изолатите од див тип од оние со намалена осетливост.
"НД" укажува дека не постојат доволно докази дека видовите за кои станува збор се соодветни за терапија со лекот.

5.2 Фармакокинетика

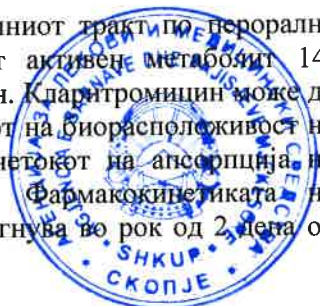
H. pylori е поврзана со пептична болест со прекумерно лачење киселина, вклучувајќи дуоденален чир и чир на желудникот каде што приближно 95% и 80% од пациентите соодветно, се заразени со овој микроорганизам. *H. pylori*, исто така, се појавува како главен фактор што придонесува за развојот на гастритис и повторна појава на чир кај овие пациенти.

Кларитромицин се користи и кај мал број на пациенти во други терапевтски режими. Можните кинетички интеракции не се целосно испитани. Во овие режими се вклучени:

Кларитромицин плус тинидазол и омепразол; кларитромицин плус тетрациклин, бизмут суксалицилат и ранитидин; кларитромицин плус ранитидин како моно-терапија.

Клиничките студии со користење на различни режими за искоренување на *H. pylori* покажаа дека искоренувањето на *H. pylori* ја спречува рекурентата на чирот.

Кларитромицин брзо се апсорбира од страна на гастроинтестиналниот тракт по перорална администрација на таблетите кларитромицин. Микробиолошкиот активен метаболит 14-хидроксикларитромицин се создава при метаболизмот на прв премин. Кларитромицин може да се дава без оглед на храната, затоа што храната не влијае на степенот на биорасположивост на таблетите кларитромицин. Храната сепак малку го одложува почетокот на апсорпција на кларитромицин и создавањето на 14-хидрокси метаболитот. Фармакокинетиката на кларитромицин не е линеарна; Сепак, стабилната состојба се постигнува во рок од 2 дена од



почеток на дозирањето. При доза од 250 mg два пати дневно, 15-20% на непроменетиот лек се излачува преку урината. При доза од 500 mg два пати дневно, забележана е поголема уринарна екскреција (приближно 36%). 14-хидроксикларитромицин е главен метаболит во урината и преку него се излачува 10-15% од дозата. Поголемиот дел од остатокот од дозата се елиминира преку фецесот, првенствено преку жолчката. 5-10% од матичниот лек се излачува преку изметот.

Кога доза на кларитромицин од 500 mg се дава три пати на ден, плазматските концентрации на кларитромицин се зголемени во однос на дозирањето со 500 mg два пати дневно.

Кларитромицин обезбедува концентрации во ткивата кои се неколку пати повисоки од циркулирачките концентрации на лекот. Зголемени нивоа биле пронајдени и во тонзиларното и во белодробното ткиво. При терапевтски нивоа кларитромицин се врзува за 80% од плазматските протеини.

Кларитромицин исто така навлегува во гастричната мукоза. Нивоата на кларитромицин во гастричната мукоза и гастричното ткиво се повисоки кога кларитромицин се ко-администрира со омепразол, отколку кога кларитромицин се дава како моно-терапија.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Во акутни студии на глувци и стаорци, просечната смртоносна доза била поголема од највисоката доза изводлива за администрација (5 g/kg).

Во студиите со повторена доза, токсичноста била поврзана со дозата, времетраењето на третманот и видовите. Кучињата се почувствителни од приматите или стаорците. Главните клинички знаци на токсични дози вклучуваат повраќање, слабост, намалено консумирање на храна и зголемување на телесната тежина, саливација, дехидрација и хиперактивност. Кај сите видови, црниот дроб бил орган кој бил најмногу погоден од токсичните дози. Хепатотоксичноста можела да се детектира од почетокот преку зголемување на параметрите на тестовите за функцијата на црниот дроб. Повлекувањето на лекот генерално довело до враќање на нормалните резултати или до позитивен тренд на нормализирање. Во останатите ткива кои биле поретко погодени биле вклучени stomакот, тимусот и други лимфни ткива и бубрезите. При дози блиски на терапевтските, само кај кучињата дошло до појава на конјунктивална инјекција и солзење. При огромна доза од 400 mg/kg/ден, некои кучиња и мајмуни развиле корнеална непрозирност и/или едем.

Студиите на плодноста и репродукцијата кај стаорци не покажале негативни дејства. Студиите за тератогеност кај стаорци (Wistar (p.o.) и Sprague-Dawley (p.o. и iv)), новозеландски бели зајаци и циномоглус мајмуните не покажале никаква тератогеност на кларитромицин. Сепак, уште една слична студија кај Sprague-Dawley стаорци укажува на ниска (6%) инциденца на кардиоваскуларни абнормалности кои се чини дека се резултат на спонтан израз на генетски промени. Во две студии кај глувци била откриена променлива инциденца (3-30%) на расцеп на непцето, додека кај мајмуни била забележана загуба на ембрионот, но само при дози кои биле несомнено токсични за мајките.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Филм-обложени таблети од 250 mg и 500 mg

- *Јадро на таблетата*

пченкарен скроб

микrokристална целулоза (E460)

безводна колоидна силика (E551)

прежелатинизиран скроб

полакрийлин калиум



талк (E553b)
магнезиум стеарат (E572)
- *Филм-обвивка на таблетата*
хипромелоза (E464)
талк (E553b)
жолт железно оксид (E172)
титаниум диоксид (E171)
пропилен гликол (E1520)

Гранули за перорална суспензија од 125 mg/5 ml

карбомер
повидон (E1201)
хипромелоза фталат
талк (E553b)
ладно цедено рицинуново масло
ксантан гума (E415)
вкус на банана (сахароза)
лимонска киселина
калиум сорбат (E202)
колоидна безводна силика (E551)
титаниум диоксид (E171)
сахароза

Гранули за перорална суспензија од 250 mg/5 ml

карбомер
повидон (E1201)
хипромелоза фталат
талк (E553b)
ладно цедено рицинуново масло
ксантанова гума (E415)
вкус на портокал (сахароза)
лимонска киселина
калиум сорбат (E202)
сахарин натриум
амониум глициризат
неохесперидин дихидрокалкон (E959)
безводна колоидна силика (E551)
титаниум диоксид (E171)
сахароза

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Филм-обложени таблети: 5 години.

Гранули за перорална суспензија: 2 години.

Рок на траење по реконституција на пероралната суспензија

Реконституираната суспензија може да се користи 14 дена, доколку суспензија се чува во оригиналното пакување на температура до 25°C.

6.4 Начин на чување



Филм-обложени таблети

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

Гранули за перорална суспензија

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 30°C.

За условите за чување на реконституираниот лек погледнете во точка 6.3.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 14 филм-обложени таблети од 250 mg (2 блистери со 7 таблети), во кутија.

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 14 филм-обложени таблети од 500 mg (2 блистери со 7 таблети), во кутија.

Шишенце (жолтеникаво кафено стакло од хидролитична класа III во согласност со Ph. Eur.), PE капаче, перорален шприц со PE буренце и PE капаче и PS клип (градуиран од 1 ml до 5 ml во интервали од 0,2 и 1,25 ml): 25 g од гранулите за реконституција на 60 ml од пероралната суспензија 25 mg/ml, во кутија.

Шишенце (жолтеникаво кафено стакло од хидролитична класа III во согласност со Ph. Eur.), PE капаче, перорален шприц со PE буренце и PE капаче и PS клип (градуиран од 1 ml до 5 ml во интервали од 0,2 и 1,25 ml): 25 g од гранулите за реконституција на 60 ml од пероралната суспензија 50 mg/ml, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со законската регулатива.

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

Филм-обложени таблети

250 mg: 15-8166/12

500 mg: 15-8167/12

Гранули за перорална суспензија

125 mg/5 ml: 11-3723/4

250 mg/5 ml: 11-2256/4

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

- филм-обложени таблети од 250 mg: 13.03.1998/25.12.2012
- филм-обложени таблети од 500 mg: 13.03.1998/25.12.2012
- гранули за перорална суспензија од 125 mg/5 ml: 25.07.2001/09.01.2019
- гранули за перорална суспензија од 250 mg/5 ml: 14.04.2009/09.01.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ 08/2024

