

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CLARITHROMYCIN / КЛАРИТРОМИЦИН 250 mg, филм-обложена таблета
CLARITHROMYCIN / КЛАРИТРОМИЦИН 500 mg, филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Кларитромицин 250 mg, филм-обложена таблета: Секоја филм-обложена таблета содржи 250 mg кларитромицин.

Кларитромицин 500 mg, филм-обложена таблета: Секоја филм-обложена таблета содржи 500 mg кларитромицин.

За целосна листа на ексципиенси, видете под 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Кларитромицин 250 mg, филм-обложена таблета: Жолти, филм-обложени таблети во форма на паралелни капсули, со логото на Ремедика втиснато на обете страни.

Кларитромицин 500 mg, филм-обложени таблети: Жолти, овални, филм-обложени таблети со делбена црта на едната страна и втиснато "CL500" на другата страна. Таблетата може да се подели на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Кларитромицин е индициран за третман на инфекции предизвикани од осетливи организми, кај возрасни и деца од 12 години и постари:

Индикациите вклучуваат:

- Инфекции на долниот респираторен тракт (видете во деловите 4.4 и 5.1 за тестирање на сензитивноста) вклучително:
 - бронхитис и
 - пневмонија стекната од заедницата.
 - Комбинации на антибиотици (главно β -лактам со макролид) најчесто се користат за лекување на пневмонија стекната во заедницата. Во секој случај, мора да се земат предвид националните упатства за третман на пневмонија стекната во заедницата



- Инфекции на горниот респираторен тракт (вклучувајќи риносинуситис и фаринготонзилитис). Особено треба да се користи како алтернативен третман кај стрептококниот фаринготонзилитис кај пациенти на кои не може да им се даде третман од прва линија, а тоа е пеницилинот. Кај ревматска треска, кларитромицинот е генерално ефикасен во искоренувањето на стрептокока од грлото. Меѓутоа, во моментот има само ограничени податоци кои ја докажуваат неговата ефикасност во спречувањето на ревматска треска.
- Инфекции на кожата и меките ткива (на пр., фоликулитис, целулитис, еризипела) (видете во делот 4.4 и 5.1 за тестирање на сензитивноста).
- Комплементарна терапија (во комбинација со други лекови против туберкулоза) за третман на генерализирани или локализираните инфекции поради атипични микобактерии (на пр. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium Kansasi*).
- Ерадикација на *Helicobacter pylori* за третман на дуоденален улкус и превенција за негово повторно појавување, доколку се администрира во комбинација со инхибитор на гастрична секреција.
- Дентални инфекции, како лек од втор избор.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни:

Вообичаена доза на кларитромицин за возрасни и деца постари од 12 години е 250 mg двапати на ден. Кај посериозни инфекции, дозата може да се зголеми на 500 mg двапати на ден. Вообичаеното времетраење на третманот е од 5 до 14 дена, со исклучок на третманот на пневмонија стекната во заедницата и риносинуситис кој бара 6 – 14 дена.

Дозирање кај возрасни пациенти со микобактериски инфекции

Кларитромицин треба да се употребува во комбинација со други антифунгални лекови.

Препорачаната доза за возрасни е 500 mg двапати на ден.

Кај генерализирани микобактериски инфекции кај пациентите со СИДА, третманот се продолжува онолку долго колку што се манифестира клиничкиот микобактериски бенефит. Кларитромицин треба да се употребува во конјункција со други микробиолошки агенси.

Третманот на други не-туберкулозни микобактериски инфекции треба да продолжи по дискреција на лекарот.

Дозирање за ерадикација на *Helicobacter Pylori*

Препорачаните дозни режими се како што следува:

Троен терапевтски режим:

Кларитромицин 500 mg два пати на ден во комбинација со амоксицилин 1000 mg два пати на ден и омепразол 20 mg два пати на ден, во текот на 7 дена.

Кларитромицин 500 mg два пати на ден во комбинација со амоксицилин 1000 mg два пати на ден и омепразол 40 mg два пати на ден, во текот на 7 дена.



Двоен терапевски режим

Кларитромицин 500 mg три пати на ден во текот на 14 дена, во комбинација со инхибитори на гастрична секреција.

Дозирање при дентални инфекции

Кларитромицин 250 mg два пати на ден, во текот на 5 дена.

Нарушување на реналната функција:

Кај пациенти со ренално нарушување со креатинин клиренс помалку од 30 ml/мин, дозата на кларитромицин треба да се намали за една половина, т.е. 250 mg еднаш на ден или 250 mg двапати на ден кај потешките инфекции. Третманот кај овие пациенти не треба да се продолжува над 14 дена.

Педијатриска популација.

Таблетите од 250 mg и 500 mg не треба да се користат кај деца помлади од 12 години.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на макролидни антибиотици или на некој од неговите ексципиенси наведени во дел 6.1.

Истовремена администрација на кларитромицин и било кој од следниве лекови е контраиндицирана: астемизол, цисаприд, пимозид или терфенадин, бидејќи таа може да резултира во продолжување на QT и срцеви аритмии, вклучително вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes (види дел 4.5).

Истовремена администрација на кларитромицин и ергот алкалоидите (на пр. ерготамин или дихидроерготамин) е контраиндицирана, бидејќи може да резултира во токсичност на ергот (види дел 4.5).

Истовремената администрација на кларитромицин и орален мидазолам е контраиндицирана (види дел 4.5).

Кларитромицин не треба да се дава кај пациенти со историја на продолжување на QT (конгенитално или документирано стекнато QT продолжување) или вентрикуларна срцева аритмија, вклучително и torsades de pointes (види дел 4.4 и 4.5).

Кларитромицин не треба да се дава на пациенти со електролитни нарушувања (хипокалемија или хипомагнезмија, поради ризикот од продолжување на QT интервалот).

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

Кларитромицин не треба да се користи истовремено со инхибитори на HMG-CoA редуктаза (статици) кои екстензивно се метаболизираат со CYP3A4, (ловастатин или симвастатин), заради зголемениот ризик од миопатија, вклучително и рабдомиолиза



(види дел 4.5).

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

Истовремена администрација со тикагрелор или ранолазин е контраиндицирана.

Истовремената администрација на кларитромицин и ломитапид е контраиндицирана (види дел 4.5).

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Како и со другите антибиотици, долготрајната употреба може да резултира со колонизација со зголемен број на нечувствителни бактерии и габи. Ако се појават тешки инфекции, треба да се даде соодветен третман.

Кларитромицин не треба да им препишува на бремени жени без внимателно одмерување на придобивките и ризикот, особено во текот на првите три месеци од бременоста (види дел 4.6).

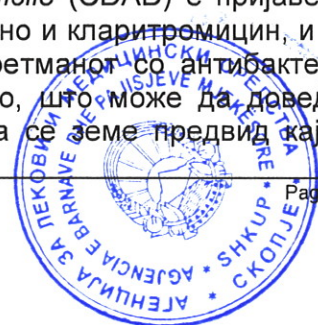
Кларитромицин главно се екскретира преку црниот дроб. Затоа, треба да се внимава при употребата на овој антибиотик кај пациенти со нарушена хепатална функција. Посебно внимание е потребно и при администрирање на кларитромицин кај пациенти со умерено до тешко ренално нарушување.

Со употребата на кларитромицинот забележана е хепатална дисфункција, вклучувајќи зголемено ниво на ензими на црниот дроб и хепатоцелуларен и/или холестатичен хепатитис, со или без жолтица. Оваа хепатална дисфункција може да биде тешка и обично е реверзибилна.

Пријавени се случаи на фатална хепатална инсуфициенција (види дел 4.8) и генерално е поврзана со сериозни основни болести и/или со истовремена употреба на лекови лекови. Некои пациенти може да имаат претходно постоечко хепатално заболување или може да земале други хепатотоксични лекови. На пациентите треба да им се советува да престанат со третманот и да се јават кај својот лекар доколку пројават знаци и симптоми на хепатална болест, како што се анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или чувствителен абдомен.

Употребата на било која антимикуробна терапија, како што е кларитромицин, за лекување на инфекција предизвикана од *Helicobacter pylori* може да дојде до појава на организми отпорни на овие лекови.

Псевдомембранозен колитис е пријавен со употреба на скоро сите антибактериски агенси, вклучително и макролиди, и неговата сериозност може да се движи од блага до опасна по живот. Дијареа поврзана со *Clostridium difficile* (CDAD) е пријавена со употреба на скоро сите антибактериски агенси, вклучително и кларитромицин, и може да се движи од лесна дијареа до фатален колитис. Третманот со антибактериски агенси ја менува нормалната флора на дебелото црево, што може да доведе до пораст на *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* мора да се земе предвид кај сите



пациенти кои доживеале дијареа по употреба на антибиотици. Неопходна е детална медицинска историја бидејќи забележани се случаи CDAD да се појави по повеќе од два месеци од администрацијата на антибактериски агенси. Во таков случај, треба да се размисли за прекинување на терапијата со кларитромицин без оглед на индикацијата. Треба да се изврши микробно тестирање и да се започне соодветно лекување. Треба да се избегнуваат лекови кои ја инхибираат перисталтиката.

Холицин:

Постојат пост-маркетиншки извештаи за токсичноста на колхицин при истовремена употреба на кларитромицин и колхицин, особено кај повозрасни лица и/или кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, од кои некои се фатални (види дел 4.5).

Истовремената администрација на кларитромицин и колхицин е контраиндицирана (види дел 4.3).

Се препорачува претпазливост во однос на истовремена администрација на кларитромицин и триазолобензодиазепини, како што се триазолам, и интравенски или (оромукозален) мидазолам (види дел 4.5).

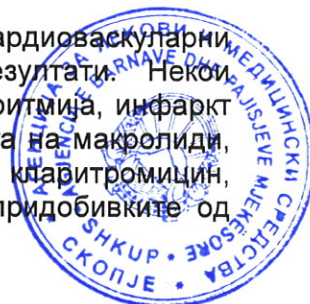
Кардиоваскуларни настани:

Продолжена срцева реполаризација и QT интервал, претставува ризик од развој на срцева аритмија и torsade de pointes, забележани се при третман со макролиди, вклучително и кларитромицин (види дел 4.8). Поради тоа што следниве ситуации може да доведат до зголемен ризик од вентрикуларна аритмија (вклучувајќи torsades de pointes), кларитромицин треба да се користи со претпазливост кај следниве пациенти:

- Пациенти со корорна артериска болест, тешка срцева слабост, нарушувања на спроводливоста или клинички релевантна брадикардија.
- Пациенти со нарушувања на електролити како што е хипомагнезимија. Кларитромицин не смее да се дава на пациенти со хипокалемија (види дел 4.3).
- Пациенти кои истовремено земаат други лекови поврзани со продолжување на QT (види дел 4.5).
- Истовремена администрација на кларитромицин со астемизол, цисаприд, пимозид и терфенадин е контраиндицирана (види дел 4.3).
- Кларитромицин не смее да се користи кај пациенти со вродени или документирано стекнато QT пролонгирање или историја на вентрикуларна аритмија (види дел 4.3).

Епидемиолошките студии кои го испитуваат ризикот од неповолни кардиоваскуларни исходи со употреба на макролиди покажале варијабилни резултати. Некои истражувачки студии идентификувале редок краткорочен ризик од аритмија, инфаркт на миокардот и кардиоваскуларен mortalitet поврзан со употребата на макролиди, вклучително и кларитромицин. При препишувањето на кларитромицин, разгледувањето на овие наоди треба да биде избалансирано со придобивките од третманот.

Пневмонија:



Со оглед на појавата на отпорноста на *Streptococcus pneumoniae* на макролиди, важно е да се изврши тестирањето на чувствителноста при препишување на кларитромицин за општо стекната пневмонија. Кај болнички стекнатата пневмонија, кларитромицинот треба да се користи во комбинација со дополнителни соодветни антибиотици.

Инфекции на кожата и меките ткива со блага до умерена сериозност:

Овие инфекции најчесто се предизвикани од *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, и двете можат да бидат отпорни на макролиди. Затоа, важно е да се изврши тестирање на чувствителноста. Во случаи кога не можат да се користат бета-лактамски антибиотици (на пр. алергија), други антибиотици, како што е клиндамицин, може да бидат лек од прв избор. Во моментот, за макролидите се смета дека играат улога само кај некои инфекции на кожата и меките ткива, како што се оние предизвикани од *Corynebacterium minutissimum*, вообичаени акни и еризипела, како и во ситуации кога не може да се користи третман со пеницилин.

Во случај на сериозни акутни реакции на хиперсензитивност, како што се анафилакса, сериозни кожни несакани реакции (SCAR) (на пр. Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP), Steven-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза и осип од лекови со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)), терапијата со кларитромицин треба веднаш да се прекине и итно да се започне со соодветно лекување.

Кларитромицин треба да се користи со претпазливост кога се администрира истовремено со лекови кои го индуцираат цитохром CYP3A4 ензимот (видете во делот 4.5).

Треба да се посвети внимание на можноста од вкрстена отпорност помеѓу кларитромицин и други макролидни лекови, како и со линкомицин и клиндамицин.

Инхибитори на HMG-CoA редуктаза (статици):

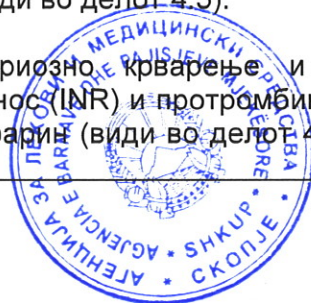
Истовремената употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (види дел 4.3).

Потребна е претпазливост при препишување на кларитромицин со други статини. Пријавена е рабдомиолиза кај пациенти кои земале кларитромицин и статини. Пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на миопатија. Во ситуации кога не може да се избегне истовремена употреба на кларитромицин со статини, се препорачува да се препише најниската регистрирана доза на статин. Може да се земе во предвид употреба на статин што не зависи од метаболизмот на CYP3A (на пр. флувастатин) (види во делот 4.5).

Орални хипогликемични агенси/Инсулин:

Истовремената употреба на кларитромицин и орални хипогликемични агенси (како сулфонилури) и/или инсулин може да резултира во значителна хипогликемија. Се препорачува внимателно следење на глукозата (види во делот 4.5).

Орални антикоагуланси: Постои ризик од сериозно крварење и значителни покачувања во меѓународниот нормализиран сооднос (INR) и протромбинското време кога кларитромицинот е коадминистриран со варфарин (види во делот 4.5). Времето



на INR и протромбинското време треба често да се следи додека пациентите истовремено примаат кларитромицин и орални антикоагуланси.

Употребата на која било антимикробна терапија, како што е кларитромицин, за лекување на инфекција со *H. pylori* може да се избере за организми отпорни на лекови.

Долготрајната употреба може, како и со другите антибиотици, да резултира во колонизација со зголемен број на неподложни бактерии и габи. Доколку се појават суперинфекции, треба да се воведат соодветна терапија.

Треба да се внимава кога кларитромицин се администрира заедно со орални антикоагуланси со директно дејство како што се дабигатран, ривароксабан и апиксабан, особено кај пациенти со висок ризик од крварење (види дел 4.5).

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, што значи суштински е „без натриум“.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Употребата на следниве лекови е строго контраиндицирана поради потенцијалот за сериозни ефекти на нивната интеракција:

Цисаприд, пимозид, астемизол и терфенадин:

Зголемено ниво на цисаприд е забележано кај пациенти кои истовремено примаат кларитромицин и цисаприд. Ова може да резултира во продолжување на QT и срцеви аритмии, вклучувајќи вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes. Слични ефекти се забележани кај пациенти кои истовремено земаат кларитромицин и пимозид (види дел 4.3).

Пријавено е дека макролидите го менуваат метаболизмот на терфенадин, што резултира во зголемено ниво на терфенадин, што повремено се поврзува со срцеви аритмии, како што се продолжување на QT, вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes (види дел 4.3). Во една студија со 14 здрави доброволци, истовремена администрација на кларитромицин и терфенадин резултираа со 2 до 3 пати зголемено серумско ниво на киселинскиот метаболит на терфенадин и во продолжување на QT интервалот што не дава било каков клинички забележлив ефект. Слични ефекти се забележани со истовремена администрација на астемизол и други макролиди.

Алкалоиди на еризипели:

Пост-маркетиншките извештаи укажуваат дека ко-администрацијата на кларитромицин со ерготамин или дихидроерготамин е поврзана со акутна токсичност на ергот, карактеризирана со вазоспазам и исхемија на екстремитетите и другите ткива вклучувајќи го и централниот нервен систем. Истовремената администрација на кларитромицин и овие лекови е контраиндицирана (види дел 4.3).

Орален Мидазолам:

При истовремената употреба на мидазолам со кларитромицин таблети (500 mg два пати на ден), AUC на мидазолам се зголемила за 7 пати по оралната администрација на мидазолам. Истовремена администрација на орален мидазолам и кларитромицин е контраиндицирана.

Инхибитори на HMG-CoA редуктаза (статици):

Истовремената употреба на кларитромицин со ловастатин или симвастатин е контраиндицирана (види во 4.3), бидејќи овие статини екстензивно се метаболизираат преку CYP3A4 и истовремениот третман со кларитромицин ја зголемува нивната концентрација во плазмата, што го зголемува ризикот од миопатија, вклучително и рабдомиолиза. Пријавена е рабдомиолиза кај пациенти кои примаат кларитромицин истовремено со овие статини. Потребна е претпазливост при препишување на кларитромицин со други статини. Ако не може да се избегне третман со кларитромицин, терапијата со ловастатин или симвастатин мора да биде суспендирана за време на третманот.

Потребна е претпазливост при препишување на кларитромицин со статини. Во ситуации кога не може да се избегне истовремена употреба на кларитромицин со статини, се препорачува да се препише најниска регистрирана доза на статин. Може да се земе предвид употреба на статин што не зависи од метаболизмот на CYP3A (на пр. флувастатин). Пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на миопатија (види во 4.5).

Истовремената администрација на кларитромицин со ломитапид е контраиндицирана поради потенцијалот за значително зголемени трансминази (види во 4.3).

Влијанието на други лекови врз кларитромицин

Лековите кои се индуктори на CYP3A (на пр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, кантарион) може да го индуцираат метаболизмот на кларитромицин. Ова може да резултира во суб-терапевтски нивоа на кларитромицин што доведува до намалена ефикасност. Понатаму, може да е неопходно да се следат плазматските нивоа на индукторот CYP3A, кои може да се зголемат поради инхибицијата на CYP3A со кларитромицин (видете ги исто така, релевантните информации за производот за администрираниот инхибитор на CYP3A4). Истовремена администрација на рифабутин и кларитромицин резултира со зголемување на рифабутин и намалување на нивото на кларитромицин во серумот, проследено со зголемен ризик од увеитис.

Следниве лекови имаат познато или постои сомневање дека имаат влијание на циркулаторните концентрации на кларитромицин. Може да се појави потреба од прилагодување на дозата на кларитромицин или разгледување на алтернативни третмани.

Ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин:

Силните индуктори на цитохром P450 системот за метаболизам, како што се ефавиренц, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин, можат да го забрзаат метаболизмот на кларитромицин и со тоа да ги намалат нивоата на плазмена концентрација на кларитромицин, а истовремено да ги зголемат оние на 14-OH-кларитромицин, метаболит кој исто така е микробиолошки активен. Бидејќи

микробиолошките активности на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицинот се различни за различни бактерии, посакуваниот терапевтски ефект може да биде нарушен за време на истовремена администрација на кларитромицин и ензимските индуктори.

Етравирин:

Изложеноста на кларитромицин се намалува од етравиринот, но, концентрациите на активниот метаболит, 14-ОН-кларитромицин, се зголемуваат. Со оглед на тоа што 14-ОН-кларитромицин ја намалува активноста против *Mycobacterium avium* комплексот (MAC), целокупната активност против овој патоген може да биде изменета; затоа, за третман на MAC треба да се земат предвид алтернативи за кларитромицин.

Флуконазол:

Истовремената администрација на флуконазол 200 mg на ден и кларитромицин 500 mg два пати на ден кај 21 здрави доброволци довела до зголемување на steady-state минималната концентрација на кларитромицин (C_{min}) и на подрачјето под кривата (AUC) за 33% и 18%, соодветно. Steady-state концентрациите на активниот метаболит 14-ОН-кларитромицин не биле значително погодени од истовремена администрација на флуконазол. Не е потребно прилагодување на дозата на кларитромицин.

Ритонавир:

Фармакокинетичка студија покажала дека истовремената администрација на ритонавир 200 mg на секои осум часа и кларитромицин 500 mg на секои 12 часа резултира со изразена инхибиција на метаболизмот на кларитромицин. C_{max} на кларитромицин се зголемил за 31%, C_{min} се зголемил за 182% и AUC се зголемила за 77% со истовремена администрација на ритонавир. Била забележана суштински целосна инхибиција на формирање на 14-ОН-кларитромицин.

Поради големиот терапевтски прозорец за кларитромицин, не е потребно намалување на дозата кај пациенти со нормална бубрежна функција. Сепак, за пациенти со бубрежно оштетување, треба да се земат предвид следните прилагодувања на дозата: За пациенти со CLCR 30 до 60 ml/мин дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%. Кај пациенти со CLCR <30 ml/мин дозата на кларитромицин треба да се намали за 75%. Дозите на кларитромицин поголеми од 1 gm/ден не треба да се ко-администрираат со ритонавир.

Слични прилагодувања на дозата треба да се земат предвид кај пациенти со намалена бубрежна функција, кога ритонавир се користи како фармакокинетички засилувач со други инхибитори на ХИВ протеаза, вклучително и атазанавир и саквинавир (види подолу, во делот Бидирекционални интеракции со лекови).

Влијанието на кларитромицин врз други лекови

Орални антикоагуланти со директно дејство (DOACs)

DOAC дабигатранот е супстрат за ефлукс транспортерот P-gp. Ривароксабан и апиксабан се метаболизираат преку CYP3A4 и исто така се супстрати за P-gp. Треба да се внимава кога кларитромицин се администрира истовремено со овие агенси, особено кај пациенти со висок ризик од крварење (види во 4.4).



Антиаритмици:

Постојат пост-маркетиншки извештаи за појава на torsades de pointes со истовремена употреба на кларитромицин и хинидин или дисопирамид.

Треба да се следат електрокардиограми за продолжување на QT за време на истовремена администрација на кларитромицин со овие лекови. Нивото на серумот на хинидин и дисопирамид треба да се следи за време на терапијата со кларитромицин.

Постојат пост маркетиншки извештаи за појава на хипогликемија со истовремената администрација на кларитромицин и дисопирамид. Затоа, нивото на глукоза во крвта треба да се следи за време на истовремената администрација на кларитромицин и дисопирамид.

Орални хипогликемични агенси/инсулин:

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

CYP3A базирани интеракции:

Истовремената администрација на кларитромицин, познат како инхибитор на CYP3A, и лек кој првенствено е метаболизиран од CYP3A може да биде поврзана со покачување на концентрациите на лековите што може да ги зголемат или продолжат терапевтските, но и несаканите дејства на истовремено администрираниот лек.

Употребата на кларитромицин е контраиндицирана кај пациенти кои примаат супстрати на CYP3A астемизол, цисаприд, домперидон, пимозид и терфенадин поради ризикот од продолжување на QT и срцеви аритмии вклучувајќи вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и torsades de pointes (види во 4.3 и 4.4).

Употребата на кларитромицин е исто така контраиндицирана со ергот алкалоиди, орален мидазолам, инхибитори на HMG CoA редуктаза метаболизирани главно преку CYP3A4 (на пр. ловастатин и симвастатин), колхицин, тикагрелор и ранолазин (види во 4.3).

Кларитромицинот треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои примаат третман со други лекови за кои е познато дека се ензимски супстрати на CYP3A, особено ако CYP3A супстратот има тесна безбедносна маргина (на пр. карбамазепин) и/или супстратот екстензивно се метаболизира преку овој ензим.

Може да се земат предвид прилагодувањата на дозата, и кога е можно, серумските концентрации на лековите примарно метаболизирани со CYP3A треба внимателно да се следат кај пациентите кои истовремено примаат и кларитромицин.

За следниве лекови или класи на лекови е познато или се претпоставува дека се метаболизираат од истиот CYP3A изотим вклучуваат (оваа листа не е сеопфатна): алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дисопирамид, ибрутиниб, метилпреднизолон, мидазолам (интравенски), омепразол, орални антикоагуланси (на



пр. варфарин, ривароксабин, апиксабан), атипични антипсихотици (на пр. кветиапин), кинидин, рифабутин, силденафил, сиролимус, такролимус, триазолам и винбластин. Лекови кои имаат интеракција со слични механизми преку други изозими во системот на цитохром P450 вклучуваат фенитоин, теофилин и валпроат.

Омепразол:

Кларитромицин (500 mg на секои 8 часа) бил даван во комбинација со омепразол (40 mg на ден) на здрави возрасни лица. Steady-state плазма концентрациите на омепразол со истовремена администрација на кларитромицин, биле зголемени (C_{max} , AUC_{0-24} и $t_{1/2}$ се зголемиле за 30%, 89% и 34%, соодветно). Средната 24-часовна вредност на pH на желудникот била 5,2 при самостојна администрација на омепразол и 5,7 кога омепразол бил ко-администриран со кларитромицин

Силденафил, тадалафил и варденафил

Секој од овие инхибитори на фосфодиестераза се метаболизираат, барем делумно преку CYP3A, а CYP3A може да биде инхибиран со ко-администрирање на кларитромицин. Ко-администрацијата на кларитромицин со силденафил, тадалафил или варденафил веројатно би резултирала во зголемена изложеност на инхибиторот на фосфодиестераза. Намалување на дозата на силденафил, тадалафил и варденафил треба да се земе предвид кога овие лекови се ко-администрирани со кларитромицин.

Теофилин, карбамазепин:

Резултатите од клиничките студии покажуваат дека имало скромно, но статистички значајно зголемување ($p \leq 0,05$) на циркулираниот теофилин или карбамазепин кога било кој од овие лекови се администрирале истовремено со кларитромицин. Можеби ќе треба да се земе во предвид намалување на дозата.

Толтеродин:

Примарниот пат на метаболизирање на толтеродин е преку 2D6 изоформот на цитохром P450 (CYP2D6). Сепак, во подмножеството на популацијата лишена од CYP2D6, идентификуваната патека на метаболизмот е преку CYP3A. Во ова подмножество на популацијата, инхибицијата на CYP3A резултира во значително повисоки серумски концентрации на толтеродин. Намалување на дозата на толтеродин може да биде неопходно во присуство на инхибитори на CYP3A, како што е кларитромицин кај популацијата со недостаток на метаболизатор CYP2D6.

Триазолобензодиазепини (на пр. алпразолам, мидазолам, триазолам)

Кога мидазолам бил ко-администриран со кларитромицин таблети (500 mg два пати на ден), AUC на мидазолам се зголемила за 2,7 пати по интравенска администрација на мидазолам и 7 пати по орална администрација. Истовремената администрација на орален мидазолам и кларитромицин треба да се избегнува. Ако интравенски мидазолам се ко-администрира со кларитромицин, пациентот мора внимателно да се следи за да се овозможи прилагодување на дозата. Истите мерки на претпазливост треба да важат и за други бензодиазепини кои се метаболизираат со CYP3A, вклучително и триазолам и алпразолам. За бензодиазепините чија елиминација не е зависна од CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), клинички важната интеракцијата со кларитромицин е малку веројатна.

Постојат пост-маркетиншки извештаи за интеракции со лекови и влијанија врз централниот нервен систем (ЦНС) (на пр. поспаност и конфузија) при истовремена употреба на кларитромицин и триазолам. Се предлага следење на пациентот за зголемени фармаколошки ефекти на ЦНС.

Интеракции со други лекови

Колхицин:

Колхицин е супстрат и за CYP3A и за ефлукс транспортер, P-гликопротеин (Pgp). Познато е дека кларитромицин и други макролиди ги инхибираат CYP3A и Pgp. Кога кларитромицин и колхицин се администрираат заедно, инхибицијата на Pgp и/или CYP3A со кларитромицин може да доведе до зголемена изложеност на колхицин. Истовремената употреба на кларитромицин и колхицин е контраиндицирана (видете дел 4.3 и 4.4).

Дигоксин:

Се смета дека дигоксин е супстрат за ефлукс транспортерот, P-гликопротеин (Pgp). Познато е дека кларитромицин го инхибира Pgp. Кога се администрираат кларитромицин и дигоксин заедно, инхибицијата на Pgp со кларитромицин може да доведе до зголемена изложеност на дигоксин. Зголемени концентрации на серумски дигоксин кај пациенти кои истовремено добиваат кларитромицин и дигоксин исто така се забележани при пост маркетиншкото следење на лекот. Некои пациенти покажале клинички знаци конзистентни со токсичноста на дигоксин, вклучувајќи потенцијално фатални аритмии. Концентрациите на серумскиот дигоксин треба внимателно да се следат додека пациентите истовремено примаат дигоксин и кларитромицин.

Зидовудин:

Истовремената орална администрација на кларитромицин таблети и зидовудин кај возрасни пациенти заразени со ХИВ, може да резултира во намалени steady-state концентрации на зидовудин. Со оглед на тоа што има индикации дека кларитромицин влијае врз апсорпцијата на истовремено администриран орален зидовудин, оваа интеракција во голема мерка може да се избегне со распоредување на дозите на кларитромицин и зидовудин за да се овозможи 4-часовен интервал помеѓу нив. Оваа интеракција се чини дека не се јавува кај педијатриски ХИВ-инфицирани пациенти кои примаат суспензија на кларитромицин со зидовудин или дидеоксинозин. Оваа интеракција е малку веројатна кога се администрира кларитромицин преку интравенска инфузија.

Фенитоин и Валпроат:

Постојат спонтани или објавени извештаи за интеракција на инхибиторите на CYP3A, вклучително и кларитромицин со лекови за кои не се смета дека се метаболизираат од CYP3A (на пр. фенитоин и валпроат). Препорачано е одредување на серумското ниво за овие лекови кога се администрираат истовремено со кларитромицин. Забележани се зголемени серумски нивоа.

Двонасочни интеракции со лекови

Атазанавир:

И кларитромицин и атазанавир се супстрати и инхибитори на CYP3A и постојат докази за двонасочна интеракција на овие лекови. Ко-администрацијата на кларитромицин (500 mg двапати на ден) со атазанавир (400 mg еднаш на ден) резултираше во двојно зголемување на изложеноста на кларитромицин и 70% намалување на изложеноста на 14-ОН-кларитромицин, со 28% зголемување на AUC на атазанавир. Поради големиот терапевтски прозорец на кларитромицин, не е потребно намалување на дозата кај пациенти со нормална бубрежна функција. Кај пациенти со умерена бубрежна функција (креатинин клиренс од 30 до 60 ml/мин), дозата на кларитромицин треба да се намали за 50%. Кај пациенти со креатинин клиренс <30 ml/мин, дозата на кларитромицин треба да се намали за 75% со употреба 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:

Се препорачува претпазливост во врска со истовремената администрација на кларитромицин и блокатори на калциумови канали, метаболизирани со CYP3A4 (на пр. верапамил, амлодипин, дилтиазем) заради ризик од хипотензија. Плазма концентрациите на кларитромицин како и на блокаторите на калциумови канали може да се зголемат како резултат на интеракцијата. Кај пациенти кои истовремено земаат кларитромицин и верапамил, забележани се хипотензија, брадиаритмија и млечна ацидоза.

Итраконазол:

И кларитромицин и итраконазол се супстрати и инхибитори на CYP3A, што доведува до двонасочна интеракција. Кларитромицин може да го зголеми нивото во плазма на итраконазол, додека итраконазол може да го зголеми нивото на кларитромицин во плазмата. Пациентите кои земаат итраконазол и кларитромицин истовремено треба внимателно 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. Истовремената администрација на кларитромицин (500 mg два пати на ден) и саквинавир (меки капсули со желатин, 1200 mg три пати на ден) кај 12 здрави доброволци резултирала со стабилна состојба на AUC и C_{max} вредностите на саквинавир кои биле за 177% и 187% повисоки од оние кога саквинавир се употребувал самостојно. Вредностите на AUC и C_{max} на кларитромицинот биле приближно 40% повисоки од оние што се забележани при самостојна терапија со кларитромицин. Не е потребно прилагодување на дозата кога двата лека се администрираат ограничено време во студираниите дози/формулации.

Набљудувањата од студиите за интеракција на лековите, користејќи мека желатин капсула, не може да бидат репрезентативни за ефектите што се постигнуваат со употреба на тврда желатин капсула на саквинавир. Набљудувањата од студиите за интеракција со лекови, изведени само со саквинавир, не може да бидат репрезентативни за ефектите што се постигнуваат со саквинавир/ритонавир терапија. Кога саквинавир се ко-администрира со ритонавир, треба да се земат предвид потенцијалните ефекти на ритонавир врз кларитромицин (види во 4.5).

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Безбедноста на кларитромицин за употреба за време на бременоста не е утврдена. Врз основа на варијабилните резултати добиени од студиите со животни и искуството од употребата кај луѓето, не може да се исклучи можноста за појава на несакани дејства врз ембриофеталниот развој. Некои опсервациони студии кои ја проценуваат изложеноста на кларитромицин во текот на првото и второто тромесечие, утврдиле зголемен ризик од спонтан абортус во споредба со состојбите кога не се употребувале антибиотици или кога се употребувале други антибиотици во истиот период. Достапните епидемиолошки студии за ризикот од големи вродени малформации со употребата на макролиди, вклучително и кларитромицин, за време на бременоста даваат спротивставени резултати.

Затоа, за време на бременоста не се препорачува употреба, без внимателно следење на користа и ризикот.

Доење

Безбедноста на кларитромицин за употреба при доење кај доенчиња не е утврдена. Кларитромицин се излачува во хуманото мајчино млеко во мали количини. Се проценува дека доенчето кое е исклучиво доено ќе добие околу 1,7% од дозата на кларитромицин прилагодена според телесната тежина на мајката.

4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

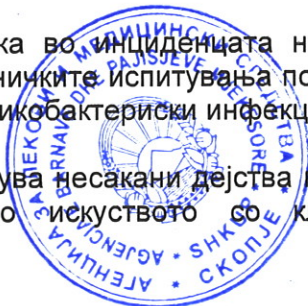
Нема податоци за ефектот на кларитромицин врз способноста за возење или за ракување со машини. Треба да се земе предвид можноста од појава на вртоглавица, вертиго, конфузија и дезориентација поврзано со употребата на лековите, пред пациентите да управуваат со возила или машини.

4.8. Несакани дејства

Најчестите и вообичаени несакани дејства поврзани со терапијата со кларитромицин, како кај возрасни, така и кај педијатриската популација, се болки во stomакот, дијареа, гадење, повраќање и пореметување на вкусот. Овие несакани дејства се обично со благ интензитет и се во согласност со познатиот безбедносен профил на макролидни антибиотици.

Нема значителна разлика во инциденцата на овие гастроинтестинални несакани реакции за време на клиничките испитувања помеѓу популацијата на пациенти со или без претходно постојни микобактериски инфекции.

Следната табела прикажува несакани дејства пријавени во клиничките испитувања и од пост маркетиншкото искуството со кларитромицин таблети со инстант ослободување,



Реакциите за кои се смета дека постои барем можност да се поврзани со кларитромицин, прикажани се со системска класа и фреквенција со помош на следната конвенција: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$) и непознато (несакани дејства од постмаркетиншкото искуство; не е можно да се определи зачестеноста врз основа на расположивите податоци). Во рамките на секоја фреквенциска група, несаканите реакции се прикажани со опаѓачки редослед на сериозноста кога таа може да се процени.

Несакани дејства пријавени во врска со употребата на кларитромицин				
Систем на органи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)	Непознато* (не е можно да се определи зачестеноста врз основа на расположивите податоци)
Инфекции и инфестации			Кандидијаза, Вагинална инфекција	Псевдомембранозен колитис, еризипела
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Леукопенија, неутропенија ⁴ , еозинофилија ⁴	Агранулоцитоза, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем			Хиперсензитивност	Анафилактичка реакција, ангиоедем
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Анорексија, намален апетит	
Психијатриски нарушувања		Несоница	Анксиозност	Психотично нарушување, конфузна состојба ⁵ , деперсонализација, депресија, дезориентација, халуцинации, абнормални соншта, манија
Нарушувања на нервниот систем		Дисгезија, главоболка,	Вртоглавица, сомноленција ⁵ , тремор	Конвулзии, агеија, паросмија, аносмија, парестезија, глупост
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт			Вертиго, нарушен слух, тинитус	
Кардиолошки нарушувања			Електрокардиограм продолжено QT, палпитации	Torsades de pointes, вентрикуларна тахикардија, фибрилација, Крварење
Васкуларни нарушувања				
Гастроинтестинални нарушувања		Дијареа, повраќање, диспепсија,	Гастритис, стоматитис, глоситис,	Акутен панкреатит, дисколорација на јазикот, дисколорација

		гадење, абдоменална болка	абдоминална дистензија ^{***} , запек, сува уста, еруктација, подуеност	на забите
Хепатобилијарни нарушувања		Абнормални резултати на тестот за функцијата на хепарот	Холестаза ^{***} , Хепатитис ^{***} , зголемена аланин аминотрансфераза, зголемена аспартатна аминотрансфераза, зголемена гаммаглутамилтранс- фераза ^{***}	Хепатална инсуфициенција, хепатоцелуларна жолтица
Нарушување на кожата и поткожните ткива		Осип, хиперхидроза	Пруритус, уртикарија,	Сериозни кожни несакани дејства (на пр. акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), Stevens- Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, осип од лекови со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), акни
Мускулоскелетни и нарушувања на врзивните ткива				Рабдомијализа ^{2,6} миопатија
Ренални и уринарни нарушувања				Ренална инсуфициенција, интерстицијален нефритис
Општи нарушувања и состојби на местото на администрање			Чувство на беда ^{***} слабост, болка во градите ^{***} , треска ^{***} , замор ^{***}	
Испитувања			Зголемена алкална фосфатаза во крвта ^{***} , зголемено ниво на лактат дехидрогеназа ⁴	Зголемен меѓународниот нормализиран сооднос, продолжено време на протромбин, абнормална боја на урината

* Бидејќи овие реакции се пријавуваат доброволно од популација со неизвесна големина, не е секогаш можно да се процени со сигурност нивната зачестеност или да се воспостави причинско-последична врска со изложеноста на лекот. Изложеноста на пациентот се проценува дека е поголема од 1 милијарда пациент денови на третман со кларитромицин.

** Во некои од извештаите за рабдомиолиза (несакано дејство пријавено само со формулацијата на таблети со контролирано ослободување - вклучено во SPC на

оваа формулација), кларитромицин бил истовремено администриран со други лекови за кои се знае дека се поврзани со колхицин или алопуринол).

*** Несакани дејства пријавени само со формулацијата на таблети со инстант ослободување.

Во некои извештаи за рабдомиолиза, кларитромицинот е администриран истовремено со статини, фибрати, колхицин или алопуринол (види во 4.3 и 4.4).

Постојат пост-маркетиншки извештаи за интеракции со лекови и ефекти врз централниот нервен систем (ЦНС) (на пр. поспаност и конфузија) со истовремена употреба на кларитромицин и триазолам. Предложено е да се следи пациентот за зголемени фармаколошки ефекти врз ЦНС (види во 4.5).

Постојат ретки извештаи за присуство на кларитромицин таблетите со продолжено ослободување во столицата, од кои многу се случиле кај пациенти со анатомски (вклучително илеостомија или колостомија) или функционални гастроинтестинални нарушувања со скратено GI време на транзиција. Во неколку извештаи, остатоци од таблети се појавиле во услови на дијареа. Се препорачува пациентите кај кои се случува појава на остатоци од таблети во столицата и нема подобрување на нивната состојба, да се префрлат на друга формулација на кларитромицин (на пример суспензија) или друг антибиотик.

Специјална популација: Несакани дејства кај имунокомпромитирани пациенти (види во Други специфични популации).

Педијатриска популација

Клиничките испитувања се спроведени со употреба на детска суспензија на кларитромицин кај деца од 6 месеци до 12 години. Затоа, децата под 12 години треба да користат детска суспензија на кларитромицин.

Фреквенцијата, видот и сериозноста на несаканите реакции кај децата се очекува да бидат исти како кај возрасните.

Други специфични популации

Имунокомпромитирани пациенти

Кај пациентите со СИДА и други имунокомпромитирани пациенти третирани против микобактериски инфекции со повисоки дози на кларитромицин во текот на долг временски период, честопати било тешко да се разликуваат несаканите дејства што се поврзани со администрацијата на кларитромицин од основните знаци на ХИВ заболувањето или на интеркурентна болест.

Кај возрасни пациенти, најчесто пријавени несакани дејства од страна на самите пациенти третирани со вкупни дневни дози од 1000 mg и 2000 mg кларитромицин, биле: гадење, повраќање, промени во вкусот, болки во stomакот, дијареа, осип, подуеност, главоболка, запек, нарушување на слухот, зголемена Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) и Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT). Дополнителни настани со ниска фреквенција вклучуваат диспнеа, несоница и сува



уста. Инциденцата била споредлива кај пациенти третирани со 1000 mg и 2000 mg, но генерално биле околу 3 до 4 пати почести кај оние пациенти кои примале вкупни дневни дози од 4000 mg кларитромицин.

Кај овие имунокомпромитирани пациенти, направени се проценки на лабораториските вредности, со анализа на вредностите надвор од сериозно абнормалното ниво (т.е. екстремно висока или ниска граница) за наведениот тест. Врз основа на овие критериуми, околу 2% до 3% од оние пациенти кои примале 1000 mg или 2000 mg кларитромицин дневно, имале сериозно абнормално покачено ниво на SGOT и SGPT, и абнормално ниски бели крвни зрнца и тромбоцити. Понизок процент на пациенти кај овие две дозни групи имале и покачено ниво на азот и уреа во крвта. Забележани се малку повисоки инциденци на абнормални вредности кај пациенти кои примале 4000 mg на ден, за сите параметри освен за белите крвни клетки.

Пријавување на сомнителни несакани дејства:

Пријавување на сомнителни несакани дејства по добивање на одобрение за ставање на лек во промет е особено важно. Тоа овозможува континуирано следење на состојбата помеѓу користа/ризикот на лекот. Здравствените работници можат да го пријават секој сомнеж за несакано дејство 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

Симптоми

Извештаите посочуваат дека ингестијата на големи количини на кларитромицин може да се очекува да предизвика гастро-интестинални симптоми. Еден пациент кој имал историја на биполарно нарушување проголта 8 грама кларитромицин и покажал променет ментален статус, параноично однесување, хипокалемија и хипоксемија.

Третман

Несаканите дејства придружени со предозирање, треба да бидат третирани со гастрична лаважа и мерки за поддршка. Како и со другите макролиди, не се очекува хемодијализата или перитонеалната дијализа да има значително влијание врз серумското ниво на кларитромицин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антибактериски лекови за системска употреба; макролиди, линкозамиди, стрептограмини, АТС код: J01FA09

Кларитромицин е полу-синтетички антибиотик кој припаѓа на групата на макролидни антибиотици, супституент на хидроксилната група на позиција 6 со CH₃O групата во лактонскиот прстен на еритромицин. Кларитромицинот особено, е 6-O-



метилеритромицин А. Тој е бел горчлив прав, без мирис, нерастворлив во вода и растворлив во етанол, метанол и ацетонитрил. Молекуларната тежина е 747,96.

Микробиологија

Кларитромицин ја врши својата антибактериска активност со врзување за 50S рибозомалните поединици на осетливи бактерии, со што ја инхибира нивната протеинска синтеза.

Се покажало дека кларитромицин има одлична ин витро активност како против референтните бактериски соеви, така и против оние изолирани во клиничката пракса. Тој е многу активен против широк спектар на аеробни и анаеробни грам-позитивни и грам-негативни микроорганизми. Минималните инхибиторни концентрации на кларитромицин (MICs) обично се еден log2 поактивни од MICs на еритромицин.

Лабораториските (ин витро) податоци исто така покажуваат дека кларитромицин има одлично дејство против *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*. Ин витро и ин vivo податоци покажуваат дека кларитромицин е активен против клинички важни микобактериски соеви.

Има бактерицидно дејство против *Helicobacter pylori* и ова дејство е посилно при неутрална pH вредност отколку во кисела средина. Ин витро податоците покажуваат дека соевите на *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, како и други неферментирани грам лактоза негативни микроорганизми не се чувствителни на кларитромицин.

Се покажа дека кларитромицинот е ефикасен против повеќето видови на следните микроорганизми, ин витро и при клинички инфекции, како што е опишано во делот 4.1:

Аеробни грам-позитивни микроорганизми:

Staphylococcus aureus (осетлив на метицилин)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes

Аеробни грам-негативни микроорганизми:

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenza

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Legionella pneumophila

Други микроорганизми

Mycoplasma pneumonia

Chlamydia pneumonia (TWAR)

Chlamydia trachomatis

Мycoplasma:

Mycobacterium chelonar

Mycobacterium fortitum

Mycobacterium avium complex (MAC) кој се состои од:



- *Mycobacterium avium*
- *Mycobacterium intracellulare*

Mycobacterium leprae

Mycobacterium Kansasii; Mycoplasma pneumoniae; Ureaplasma urealyticum.

Се чини дека производството на β -лактамаза не влијае на активноста на кларитромицин.

ЗАБЕЛЕШКА: Повеќето стафилококни соеви кои се отпорни на метицилин и оксацилин, се исто така отпорни на кларитромицин.

Хеликобактер:

Helicobacter pylori

H. pylori бил изолиран во културите пред третманот, и пред третманот биле утврдени MICs на кларитромицинот кај 104 пациенти. Од нив, четворица пациенти имале отпорни соеви, двајца пациенти имале соеви со средна чувствителност и 98 пациенти имале чувствителни соеви.

Достапни се следниве ин витро податоци, но нивното клиничко значење не е познато. Кларитромицин покажува ин витро активност против повеќето соеви од следните микроорганизми. Сепак, безбедноста и ефикасноста на кларитромицин во третманот на клинички инфекции предизвикани од овие микроорганизми сè уште не се докажани со соодветни и добро контролирани клинички испитувања.

Аеробни грам-позитивни микроорганизми:

Streptococcus agalactiae

Streptococci (група C, F, G)

Viridans group streptococci

Аеробни грам-негативни микроорганизми:

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Анаеробни грам-позитивни микроорганизми:

Clostridium perfringens

Peptococcus niger,

Propionibacterium acnes

Анаеробни грам-негативни микроорганизми:

Bacteroides melaninogenicus

Спирохети

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Campylobacters

Campylobacter jejuni



Главниот метаболит на кларитромицин кај луѓето и мајмуните е бактерициден активен метаболит, 14-ОН-кларитромицин. Овој метаболит е подеднакво активен или 1-2 пати помалку активен од матичната супстанција за повеќето микроорганизми, додека кај *H. influenzae* е двојно поактивен. Матичната супстанција и 14-ОН-метаболитот вршат или кумулативна или синергетска активност *in vitro* и *in vivo* врз *H. influenza* во зависност од бактериските соеви.

Се покажало дека кларитромицинот е 2-10 пати поефикасен од еритромицинот во моделите со експериментални животни. Се покажало, на пример, дека е поефективен од еритромицин кај системска инфекција на глувци, поткожен апсцес кај глувци и респираторни инфекции кај глувци предизвикани од *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*. Оваа активност била поочигледна кај морските прасиња со инфекција од *Legionella*. Интраперитонеалната доза на кларитромицин од 1,6 mg / kg / ден била поактивна од 50 mg / kg / ден еритромицин.

Тест за чувствителност

Квантитативните методи кои бараат мерења на дијаметарот на лентата даваат најточна проценка на чувствителноста на бактериите на антимицробни деривати. Се препорачува метод со користење на дискови импрегнирани со 15 mcg кларитромицин за тестови за чувствителност (Кирби-Бауер дифузен тест). Интерпретациите ги корелираат дијаметрите на зоните на инхибиција на сензорниот диск со вредностите на MIC на кларитромицин. MIC се одредуваат врз основа на методите на растворање на чорба од месо и агар.

Со овој метод, означувањето на лабораторијата како „чувствителна“ значи дека патогенот најверојатно ќе одговори на третманот. Ознаката „отпорен“ значи дека патогенот не се смета за веројатно да одговори на третманот. Ознаката „умерено (или средно) чувствителна“ значи дека терапевтскиот ефект на лекот може да биде сомнителен или дека микроорганизмот може да биде чувствителен на повисоки дози. Тој е чувствителен кога MIC е $<2 \mu\text{g/ml}$ од лекот и отпорен кога MIC е $> 8 \mu\text{g/ml}$.

Клинички студии

Helicobacter pylori е тесно поврзан со пептичниот улкус. Кај дуоденалниот улкус, инфекцијата со *H. pylori* се смета за одговорна до 90%. Искоренувањето на *Helicobacter pylori* значително ја намалува инциденцата на повторување на дуоденален улкус и потребата за долготрајна антисекреторна терапија.

Троен режим на третман кај дуоденален улкус

Во целосно контролирана двојно слепа студија, пациентите со дуоденален улкус со потврдена инфекција со *H. pylori* примале третман за ерадикација со кларитромицин 500 mg два пати на ден, во комбинација со амоксицилин 1000 mg два пати на ден и омепразол 20 mg на ден, или 20 mg на ден 2 пати дневно во тек на 10 дена или 7 дена, или кларитромицин 500 mg, 3 пати на ден во комбинација со омепразол 40 mg на ден во тек на 14 дена. Ерадикацијата на *H. pylori* е постигната кај 90% од пациентите кои примале тројна терапија наспроти 60% од пациентите кои примале двојна терапија.

Во независна студија, пациентите со инфекција со *H. pylori* примале терапија за искоренување со кларитромицин 500 mg два пати на ден во комбинација со

амоксацилин 1000 mg два пати на ден и омепразол 20 mg на ден (група А) или омепразол 20 mg дневно два пати на ден (група Б) за седум дена. Кај пациентите кои претходно не примале третман за *H. pylori*, ерадикација на *H. pylori* е забележана кај 86% (95% CI = 69-95) во групата А и 75% (95% CI = 62 до 85) во групата Б, без разликата да биде статистички значајна.

Во отворена студија за *H. pylori*, пациентите со дуоденален улкус или неулцеративна дигестија (NUD) примале терапија за искоренување со кларитромицин 500 mg два пати на ден, лансопразол 30 mg два пати на ден во комбинација со амоксацилин 1000 mg два пати на ден во тек на десет дена. Во анализата на сите третирани пациенти, *H. pylori* била искоренета кај 91% од пациентите.

Двоен терапевтски режим

Во 4 добро контролирани двојно слепи студии, пациентите со дуоденален улкус со потврдена инфекција со *H. pylori* примале третман за искоренување со кларитромицин 500 mg 3 пати на ден во комбинација со омепразол 40 mg на ден во тек на 14 дена, проследено со омепразол 40 mg (студија А). Третман со 20 mg на ден (студии В, С и Д) дополнителни 14 дена. Во секоја контролна група, пациентите примале само омепразол 28 дена. Студијата А покажала искоренување на *H. pylori* кај повеќе од 80% од пациентите кои примале кларитромицин со омепразол и кај само 1% од пациентите кои примале само омепразол. Во студиите В, С & Д, просечната стапка на искоренување била поголема од 70% (клинички проценлива анализа) кај пациенти кои примале кларитромицин во комбинација со омепразол и помалку од 1% кај пациентите кои примале само омепразол. Во секоја студија, стапката на повторување кај пациентите 6 месеци по третманот била значително помала во групите пациенти со кларитромицин и омепразол во споредба со групите на пациенти само со омепразол.

Во студија слепа за истражувачот, пациентите со инфекција со *H. pylori* примале третман за ерадикација со кларитромицин 500 mg три пати на ден во комбинација со лансопразол 60 mg / ден во единечни или поделени дози во тек на 14 дена. Комбинираната стапка на искоренување била над 60%.

Други режими на третман за искоренување на *Helicobacter pylori*

Кларитромицин се користи во други режими на третман за искоренување на *H. pylori*, како што се:

- Кларитромицин со бизмут субсалицилат и ранитидин
- Кларитромицин со метронидазол и омепразол или лансопразол

Во тек се истражувања со други активни состојки во комбинација со кларитромицин.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Фармакокинетиката на оралниот кларитромицин е опширно проучувана кај различни животински видови и кај возрасни и се покажала како нелинеарна. Овие студии покажале дека кларитромицин лесно и брзо се апсорбира со апсолутна биорасположивост од 50%. Не била забележана акумулација или промена на неговиот метаболизам кај кој било вид на животни за време на повеќекратни давања.



Земањето храна непосредно пред администрацијата ја зголемува биорасположивоста на кларитромицин за 25%. На крајот, ова зголемување е занемарливо и треба да биде од мало клиничко значење се додека кларитромицин се администрира во препорачаните режими на дозирање. Така, кларитромицин може да се администрира било во присуство или отсуство на храна.

Дистрибуција, биотрансформација и отфрлање

Ин витро

Ин витро студиите покажале дека кларитромицин приближно 70% се врзува за плазма протеините кај луѓето при терапевтски концентрации од 0,45 до 4,5 mcg/ml. Намалувањето на неговото врзување до 41% за концентрации од 45,0 mcg/ml веројатно се толкува како заситеност на точките за врзување, но овој феномен е забележан само при концентрации на кларитромицин многу повисоки од терапевтските нивоа на лекот.

Ин vivo

Резултатите од студиите со животни покажале дека нивоата на кларитромицин во сите ткива освен во централниот нервен систем се повеќекратни од нивоата на циркулирачкиот лек. Највисоки концентрации биле забележани главно во црниот дроб и белите дробови каде што односот на ткивото и плазмата (I/P) достигнал 10 до 20.

Здрави волонтери

При дозирање 250 mg два пати на ден, максималните концентрации на кларитромицин во рамнотежа во плазмата се постигнуваат по 2-3 дена и просечно се 1 mcg/ml кларитромицин и 0,6 mcg/ml 14-ОН-кларитромицин. Биолошкиот полуживот за матичната супстанција и метаболитот е 3-4 часа и 5-6 часа, соодветно. При 500 mg два пати на ден, steady state C_{max} на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин биле постигнати со петтата доза. По петтата и седмата доза, steady state C_{max} на кларитромицин и 14-ОН-кларитромицин се во опсег од 2,7 до 2,9 mcg/ml и 0,88 до 0,83 mcg/ml соодветно. При оваа доза, полуживотот на матичната супстанција е 4,5 до 4,8 часа, а на 14-ОН-кларитромицин е 6,9 до 8,7 часа. При steady state, нивоата на 14-ОН-кларитромицин не се зголемуваат пропорционално со зголемување на дозирањето на кларитромицин додека очигледниот полуживот на кларитромицин и неговиот хидроксилан метаболит покажува тренд на зголемување при повисоки дози. Ова нелинеарно фармакокинетско однесување на кларитромицин во комбинација со општото намалување на формирањето на продукти на 14-хидроксилација и N-деметилација во повисоки дози укажува дека метаболизмот на кларитромицин е заситен при овие високи дози.

Кога се администрирал како монотерапија во доза од 1500 mg дневно, поделено во три дози, кларитромицин покажал steady state, средни C_{max} и C_{min} повисоки за 31% и 119%, соодветно, во споредба со вредностите забележани за дозата од 1000 mg на ден, поделено во две дози, проучувани во претходните студии. Исто така, AUC₀₋₂₄ бил 65% повисок со дозата од 1500 mg во три дози во споредба со дозата од 1000 mg во две дози. Не е забележана значајна промена во T_{max} и полуживотот на кларитромицин при доза од 1500 mg на ден во три дози во споредба со дозата од 1000 mg на ден во две дози.

По единечни орални дози од 250 mg или 1200 mg кај возрасни, уринарниот кларитромицин бил 37,9% од најниската доза и 46,0% од повисоката доза. Екскрецијата на кларитромицин преку столицата е 40,2% и 29,1% (вклучувајќи и пациент со само еден примерок од столицата кој содржел 14,1%), соодветно.

Пациенти

Кларитромицин и неговиот 14-ОН-метаболит широко се дистрибуираат во ткивата и телесните течности. Ограничените податоци од мал број пациенти покажале дека, по перорална администрација, кларитромицин не постигнал значителни концентрации во цереброспиналната течност (кај пациенти со нормална крвно-мозочна бариера, концентрациите на кларитромицин се движеле од 1 до 2% од соодветната плазма). Концентрациите во ткивото обично се повеќекратни во однос на серумските концентрации. Примери за соодветните концентрации во ткивото и серумот се дадени подолу:

КОНЦЕНТРАЦИЈА по 250 mg на секои 12 часа		
Ткиво	Ткиво (mcg /ml)	Серум (mcg /ml)
Крајници	1,6	0,8
Бели дробови	8,8	1,7

Инсуфициенција на црниот дроб

Една студија споредила група здрави доброволци со група пациенти со хепатално нарушување при доза од 250 mg два пати на ден во тек на 2 дена и дополнителна доза на третиот ден. Нивоата на steady state во плазмата и општиот клиренс на кларитромицин не покажале значајни разлики помеѓу двете групи. Спротивно на тоа, концентрациите на 14-ОН-метаболитот во стабилна состојба биле значително пониски кај групата пациенти со хепатално нарушување. Намалувањето на 14-хидроксилацијата на матичната супстанција било делумно компензирано со соодветно зголемување на бубрежниот клиренс на вториот, што резултирало со слични нивоа на кларитромицин во steady state забележани кај пациентите со хепатално нарушување во споредба со здравите доброволци. Овие резултати покажуваат дека не е потребно прилагодување на дозата кај лица со умерено или тешко хепатално нарушување, се додека нивната ренална функција е нормална.

Ренална инсуфициенција

Студија со повеќе дози со таблети кларитромицин од 500 mg била исто така спроведена за да се оцени и спореди фармакокинетското однесување на лекот кај пациенти со регуларна ренална функција и кај пациенти со ренална инсуфициенција. Нивоата во плазмата, полуживотот, C_{max} и C_{min} , како и AUC и на кларитромицин и на 14-ОН-метаболит биле зголемени кај пациентите со ренална инсуфициенција. Клиренсот и излучувањето на калиум во урината се намалиле. Разликата во овие параметри била пропорционална со степенот на реналното нарушување. Колку е потешка реналната инсуфициенција, толку е поголема разликата (види во 4.2 и 4.3).

Повозрасни лица

Била спроведена и студија за да се оцени и спореди безбедноста и фармакокинетиката на кларитромицин во повеќекратни дози од 500 mg орално кај повозрасни мажи и жени наспроти онаа кај млади здрави мажи. Кај повозрасните

групи, нивоата во плазмата биле повисоки и спонтаното отфрлање побавно отколку кај помладата група, и за матичниот лек и за 14-ОН-метаболитот. Сепак, немало разлика помеѓу двете групи кога реналниот клиренс на лекот бил корелиран со вредностите на креатинин клиренсот. Од овие резултати се заклучува дека администрацијата на кларитромицин е модифицирана само според реналната функција на пациентите, а не според нивната возраст.

Инфекции од Mycobacterium avium

Концентрациите во steady state на кларитромицин во крвта и 14-ОН-метаболитот забележани по дозирање 1000 mg дневно во две дози кај возрасни пациенти со ХИВ инфекции беа слични на оние забележани кај здрави доброволци. Меѓутоа, при највисоките дози што може да бидат потребни за лекување на атипични микобактериски инфекции, концентрациите на кларитромицин беа многу повисоки од оние забележани во стандардните дози. Кај возрасни пациенти со ХИВ инфекции и во steady state, вредностите на C_{max} се движеа помеѓу 2 и 4 mcg/ml и 5 до 10 mcg/ml во соодветните дози на кларитромицин 1000 и 2000 mg на ден во две дози. Полуживотот беше зголемен при овие повисоки дози во споредба со вообичаените дози кај здрави субјекти. Повисоките концентрации во плазмата и подолгиот полуживот на кларитромицин забележани во овие дози се во согласност со познатото нелинеарно фармакокинетско однесување на кларитромицин.

Истовремена администрација со омепразол

Била спроведена студија со кларитромицин во доза од 500 mg 3 пати на ден во комбинација со омепразол 40 mg еднаш дневно. Кога кларитромицин се администрирал како монотерапија во доза од 500 mg 3 пати на ден и во steady state, просечните вредности на C_{max} и C_{min} биле 3,8 µg / ml и 1,8 µg / ml, соодветно. Исто така, просечните вредности на AUC 0-8 на кларитромицин биле 22,9 µg/h/ml, T_{max} и полуживотот биле 2,1h и 5,3h соодветно.

Во истата студија, кога кларитромицин 500 mg се администрирал 3 пати на ден во комбинација со омепразол во доза од 40 mg еднаш дневно, забележано било зголемување на полуживотот и AUC0-24 на омепразол. Кај сите доброволци, просечната AUC0-24 на омепразол се зголемила за 89% и просечниот полуживот за 34% при истовремена администрација со кларитромицин во споредба со омепразол како монотерапија. Кога се администрирал со омепразол во steady state, C_{max} , C_{min} и AUC0-8 на кларитромицин се зголемиле за 10%, 27% и 15%, соодветно, во споредба со плацебо вредностите на кларитромицин.

При steady state, концентрациите на кларитромицин во гастричната слуз 6 часа по администрацијата биле 25 пати повисоки во групата на третмани со кларитромицин-омепразол во споредба со групата само со кларитромицин. 6 часа по администрацијата, просечните концентрации на кларитромицин во ткивото на желудникот биле 2 пати повисоки при истовремена употреба на кларитромицин и омепразол во споредба со плацебо кларитромицин.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Акутна, средна и хронична токсичност

Извршени се студии со глувци, стаорци, кучиња и/или мајмуни со употреба на орален кларитромицин. Времетраењето на администрацијата се движело од единечна доза до повторени дневни администрации во текот на 6 последователни месеци.

Студиите за акутна токсичност кај глувци и стаорци покажале случај на смрт на стаорец, но не и смрт кај глувци при орална администрација на 5 g/kg/тт. Затоа, просечната смртоносна доза била над 5 g/kg што е максималната доза што може да се администрира.

Не биле припишани негативни дејства на кларитромицин кај мајмуни кои примале 100 mg / kg на ден 14 последователни дена или 35 mg / kg на ден за 1 месец. Исто така, не биле забележани негативни дејства кај стаорци кои примале 75 mg / kg на ден за 1 месец, 35 mg / kg на ден за 3 месеци или 8 mg / kg на ден во текот на 6 месеци. Кучињата биле почувствителни на кларитромицин. Тие толерирале 50 mg / kg на ден во тек на 14 дена, 10 mg / kg на ден за 1 и 3 месеци и 4 mg / kg на ден за 6 месеци без негативни ефекти.

При токсични дози, главните клинички знаци забележани во овие студии биле: повраќање, слабост, намален внес на храна и зголемување на телесната тежина, саливација, дехидрација и хиперактивност. Двајца од 10-те мајмуни на кои им биле давани 400 mg/kg дневно умреле на 8-миот ден од третманот. Некои од мајмуните кои преживеале по администрација на 400 mg/kg на ден во тек на 28 дена доживеале жолта столица во неколку изолирани случаи.

Главниот целен орган во токсични дози кај сите видови на експериментални животни бил црниот дроб. Откриена е хепатотоксичност кај сите видови со предвремено зголемување на концентрациите на серумската алкална фосфатаза, аланин и аспартат аминотрансфераза, гама-глутамилтрансфераза и/или млечна дехидрогеназа. Прекинувањето на лекот довел до враќање на нормалните вредности на овие специфични параметри.

Други органи погодени, но во поретки случаи во различните студии, биле желудникот, тимусот и другите лимфоидни ткива, како и бубрезите. Конјунктивитис и солзење биле забележани само кај кучиња по речиси терапевтски дози. Во масивни дози од 400 mg / kg на ден, некои кучиња и мајмуни покажале заматеност и / или едем на рожницата.

Плодност, репродукција и тератогенеза

Студиите за плодност и репродукција покажале дека дневните дози од 150-160 mg / kg кај машки и женски стаорци немале негативни ефекти врз репродуктивниот циклус, плодноста, породувањето, бројот и одржливоста на потомството. Две студии за тератогеност кај Wistar (орални) и Sprague-Dawley (орални и интравенски) стаорци, една студија кај бели зајаци од Нов Зеланд и една студија кај кучешки мајмуни покажале дека кларитромицинот немал ефект. Само во една комплементарна студија кај Sprague-Dawley стаорци со слични дози и суштински слични состојби била забележана многу мала, статистички незначителна инциденца (приближно 6%) на кардиоваскуларни абнормалности. Се сметало дека овие абнормалности се должат на независното изразување на генетските промени во колонијата. Две студии на глувци покажале променлива инциденца на ликостом (3-30%) по дози 70 пати повисоки од максималните вообичаени терапевтски дози кај луѓето (500 mg 2 пати на

ден). Сепак, овие абнормалности не биле забележани при дози 35 пати повисоки од максималните дози препорачани кај луѓето, што значи дека тие се повеќе токсични за мајката и фетусот, отколку тератогени.

Се покажало дека кај мајмуните, кларитромицинот може да предизвика губење на фетусот кога се администрира од 20-тиот ден од бременоста, со околу десет пати поголема од максималната стандардна терапевтска доза дадена кај луѓето. Овој феномен се припишува на токсичноста на многу високи дози на лекот за мајката. Дополнителна студија кај бремени мајмуни со дози од 2,5 до 5 пати поголеми од максималната вообичаена дневна доза, не покажала специфичен ризик за фетусот.

Тестот за смртоносен потенцијал кај глувци со 1000 mg/kg на ден (доза приближно 70 пати поголема од максималната клиничка дневна доза кај луѓето) бил јасно негативен за мутагеност и студија од Дел 1 кај стаорци кои примале до 500 mg/kg на ден (приближно 35 пати поголема од максималната терапевтска дневна доза кај луѓето) во тек на 80 дена, не покажала функционална неплодност кај машките животни изложени на оваа продолжена администрација на многу високи дози на кларитромицин.

Мутагенеза

Студиите за евалуација на мутагениот потенцијал на кларитромицин биле извршени и во инактивирани и во активирани митохондрии на црниот дроб на стаорци (Ејмсов тест). Резултатите од овие студии не покажале мутаген потенцијал при концентрации на лекот до максимум 25 mcg по плочка. Во концентрација од 50 mcg, лекот бил токсичен за сите тестирани соеви.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро

Повидон

Целулоза, микрокристална

Натриум скроб гликолат (тип А)

Силициум диоксид, колоиден безводен

Магнезиум стеарат

Облога

Хипромелоза

Макрогол 400

Титаниум диоксид

Талк

Киолин жолто алуминиумско езеро Е104

Портокалова течност



6.2. Инкомпатибилности

Не е познато.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5. Пакување

Кларитромицин 250 mg филм-обложена таблети: Aluminium PVC/PE/PVDC блистери.
Големина на пакување од 14 филм-обложени таблети.

Кларитромицин 500 mg филм-обложена таблета: Aluminium PVC/PE/PVDC блистери.
Големина на пакување од 14 филм-обложени таблети.

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување на производот

Не е применливо.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ
бул. 3-та Македонска бригада бр. 92
1000 Скопје, Р.С. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

CLARITHROMYCIN / КЛАРИТРОМИЦИН 250 mg, филм-обложена таблета: 11-6858/1
од 08.07.2021.
CLARITHROMYCIN / КЛАРИТРОМИЦИН 500 mg, филм-обложена таблета: 11-6857/1
од 08.07.2021.



9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни, 2023

For international use only: mk-spc-clarithromycin-fc-tabs-v02-r00-a0